UNIVERSITÉ D'AIX-MARSEILLE

Faculté des Sciences de Marseille

N° d'ordre

THÈSES

PRÉSENTÉES

à la Faculté des Sciences de l'Université d'Aix-Marseille

POUR OBTENIR

le grade de Docteur ès-Sciences Physiques

par

Michel POITE

Ingénieur E.N.S.C.P.

Licencié ès-Sciences

PREMIÈRE THÈSE. — Synthèses et réactivités en série Thiazolique. Cas particulier des alkyl-5 thiazoles

DEUXIÈME THÈSE. — Propositions données par la Faculté

Soutenue le 16 Décembre 1961, devant la Commission d'Examen

MM. R. MERIGOUX, Président

A. GUILLEMONAT
J. METZGER
A. KIRRMANN
} Examinateurs

UNIVERSITÉ D'AIX-MARSEILLE

Faculté des Sciences de Marseille

N° d'ordre

THÈSES

PRÉSENTÉES

à la Faculté des Sciences de l'Université d'Aix-Marseille

POUR OBTENIR

le grade de Docteur ès-Sciences Physiques

par

Michel POITE

Ingénieur E.N.S.C.P.

Licencié ès-Sciences

PREMIÈRE THÈSE. — Synthèses et réactivités en série Thiazolique. Cas particulier des alkyl-5 thiazoles

DEUXIÈME THÈSE. — Propositions données par la Faculté

Soutenue le 16 Décembre 1961, devant la Commission d'Examen

M M. R. MERIGOUX, Président

A. GUILLEMONAT
J. METZGER
A. KIRRMANN
} Examinateurs

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

UNIVERSITE D'AIX-MARSEILLE
FACULTE DES SCIENCES DE MARSEILLE

Mort au Champ d'Honneur, M. F. MARTY,
Maître de conférences de mathématiques
(14 juin 1940)

Doyens honoraires : MM. MARCHAUD, TRAYNARD, CORROY, CHOUX.

Professeurs honoraires : MM. J.MARCHAUD, E.TRAYNARD, J.PERES, G.PETIT, R.THIRY, J.BOSLER, A.TIAN, L.MARGAILLAN, P.BENOIT, H.CABANNES, P.CHOUX.

Doyen : M. P.ROUARD. *Assesseur :* M.A.GUILLEMONAT

Secrétaire principal : M. C. MOYNAULT.

PROFESSEURS

MM.	G.CORROY	Géologie et minéralogie
	R.CERIGHELLI	Agronomie tropicale
	J.VALENSI	Mécanique expérimentale des fluides
	P.ROUARD	Physique générale
	H.PRAT	Botanique
	P.DESNUELLE	Chimie biologique
	M. ABELOOS	Biologie générale
	R.MERIGOUX	Physique industrielle
	P.VINCENSINI	Calcul différentiel et intégral
	E.CALVET	Chimie générale
	C.FEHRENBACH	Astronomie
	A.FAVRE	Mécanique de l'atmosphère
	A.GUILLEMONAT	Chimie industrielle
	J.M.PERES	Océanographie biologique
	G.CARPENI	Chimie M.P.C.
	C.JAUSSERAN	Physique M.P.C.
	R.MOLINIER	Biologie végétale.
	Y.DOUCET	Physique M.P.C.
	J.M.SOURIAU	Méthodes mathématiques de la physique
	P.COTTON	Electrotechnique
	J.METZGER	Chimie S.P.C.N.
	J.TIMON-DAVID	Zoologie
	L.FOURES	Mathématiques
	D.MALE	Physique
	G.BODIOU	Mathématiques appliquées
	M.NAUDET	Chimie des corps gras
	F.NAHON	Mathématiques

MM.	J.PAILLARD	Psycho-physiologie
	L.SAVIDAN	Chimie systématique
	D.KASTLER	Physique théorique
	P.BOUSQUET	Physique S.P.C.N.
	P.PESTEIL	Physique P.C.B.
	G.LIANDRAT	Physique (Institut de Nice)
	P.CASAL	Mécanique rationnelle et appliquée
	ROYER	Minéralogie

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.	G.GOUVERNET	Géologie appliquée
	C.CLARION (Mlle)	Mécanique des fluides
	R.AMAR	Biologie animale P.C.B.
	A.JULG	Chimie théorique
	S.WACHS	Mathématiques générales (Institut
	J.CHOUTEAU	Physiologie animale de Nice
	A.VISCONTI	Physique théorique
	J.LEFEBVRE	Chimie M.P.C.
	L.DEVEZE	Biologie marine
	S.TAXY (Mme)	Géologie historique
	M.BLANCHARD	Mathématiques générales

MAITRES DE CONFERENCES

MM.	M.L.FURNESTIN(Mme)	Biologie animale
	M.BERTRAND	Chimie S.P.C.N.
	J.TROMPETTE	Physique S.P.C.N.
	R.MONIER	Chimie biologique
	M.LAFFITTE	Chimie M.P.C.
	L.SIDERIADES	Dynamique des vibrations
	J.MANDELBROJT	Physique nucléaire
	F.BOREL	Mathématiques
	J.BLANC	Géologie marine
	M.DUSSARDIER	Physiologie animale
	R.CHANDEBOIS(Mlle)	Biologie animale
	A.BOURDILLON	Biologie animale
	A.ARAGNOL	Mathématiques
	BOUGHON	Mathématiques
	B.GOUZON	Chimie
	R.PHILIP	Physique
	M.BIZOUARD	Physique
	GUENOCHE	Mathématiques appliquées
	C.YTHIER	Chimie (Nice)
	S.BAUDOIN (Mme)	Mathématiques (Nice)
	H.MOREL	Mathématiques

CHARGES DE CONFERENCES

MM.	J. MORIN	Neurophysiologie
	V.CHARLIER DE CHILLY	Mathématiques
	H.GAVINI (Mlle)	Psycho-physiologie
	P.JEAN	Physique
	J.SENEZ	Chimie biologique
	M.COTTON (Mme)	Mathématiques
	M.GASTAUD	Neurophysiologie
	M.BEZAGUET	Chimie
	S.GUEIRARD (Mlle)	Pétrographie
	L.COHEN-SOLAL	Physique (Nice)
	MOLINIER Roger	Biologie végétale
	J.RICARD	Physiologie végétale
	D.SCHACHTER (Mme)	Ecologie terrestre et limnique
	L.GAFFIER	Botanique
	LAGARDE (Melle)	Chimie générale
	CATZIGRAS (Mlle)	Géologie

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547028_0041

A MA FEMME

S O M M A I R E

AVANT-PROPOS 13
INTRODUCTION 15

SYNTHESE DES ALKYL - 5 ET DIALKYL - 2,5 THIAZOLES 17
A - Alkyl-5 thiazoles 18
Méthodes de synthèse 18
synthèse indirecte 18
synthèse directe 19
Etude de la synthèse directe 19
technique de cyclisation 19
choix de l'halogéno-aldéhyde 20
formation de la thioformamide 21
B - Dialkyl-2,5 thiazoles 22
premier stade de la réaction : formation de la thioamide 24
influence de la température de cyclisation 25
influence de l'acidité du milieu 25
C - Mécanisme de la cyclisation 27
Partie expérimentale 33
Dioxane 33
Alkyl-5 thiazoles 34
Dialkyl-2,5 thiazoles 35
Purification des thiazoles . Rectification 37
Mise en ampoules scellées 39
Picrates . Analyse élémentaire 41-44
LES ALDEHYDES 46
Préparation du diméthyl-3,3 butanal 46
Modes opératoires 52
Chloro-I bromo-I diméthyl-3,3 butane 52
Dichloro-I,I diméthyl-3,3 butane 53
Hydrolyse du chloro-I bromo-I diméthyl-3,3 butane 54
Hydrolyse du dichloro-I,I diméthyl-3,3 butane 54
Oxydation du diisobutylène en méthylnéopentylcétone 54
Dégradation de la méthylnéopentylcétone en acide tertiobutylacétique 55
Chlorure de l'acide tertiobutylacétique 57
Réduction du chlorure de l'acide tertiobutylacétique en aldéhyde par la méthode de ROSENMUND 57

ALDEHYDES α BROMES 60
Mécanisme de la bromuration 60
Trimérisation des aldéhydes 61
Différentes méthodes de bromuration 65
Bromuration directe par le brome 68
Bromuration par le dibromure de dioxanne 69
Modes opératoires 71
Chlorure de méthylène 71
Dibromure de dioxanne 71
Aldéhydes α-bromés 72
Cas du bromopropanal 73
Parapropanal 74
Parabutanal 74
LES AMIDES 75
Formamide et acétamide 75
Propionamide et isobutyramide 75
Pivalamide 76
Modes opératoires 76
Acide pivalique 76
Chlorures d'acides 77
Amides 78
SPECTRES INFRA-ROUGES 79
Interprétation des spectres infra-rouges 79
Tableaux des spectres ..... 83 à 90
DENSITES . REFRACTIONS MOLECULAIRES 91
Densités 91
Indices de réfraction 93
Réfractions moléculaires 94
Etude des résultats 95
PK_a DES ALKYL-5 THIAZOLES 98
CINETIQUE DE QUATERNISATION DES ALKYL-5 THIAZOLES 107
Halogénure d'alkyle et solvant 107
Concentration et température 108
Equation de vitesse représentative des réactions du second ordre 109
Droite des moindres carrés. Estimation de l'erreur. 111
Calcul de k. 112
Calcul de A et de E 113
Calcul de ΔH^* et de ΔS^* 113
Partie expérimentale 114
Méthode de dosage 114
Solution d'acide perchlorique 119
Standardisation de l'acide perchlorique 120
Le nitrométhane 120

Solution d'iodure de méthyle 121
Solutions des bases 121
Bains thermostatiques 121
Préparation des ampoules 122
Détermination de l'avancement de la réaction 123
Exemple de cinétique 126
Résultats 129
Interprétation des résultats 132
CONCLUSION 135
BIBLIOGRAPHIE 137

AVANT-PROPOS

Ce travail nous a été confié en Octobre 1958.

Il a été effectué au Laboratoire de Chimie Organique de la Faculté des Sciences de Marseille sous la direction de Monsieur le Professeur J. METZGER. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma vive reconnaissance pour les précieux conseils qu'il n'a cessé de me prodiguer au cours de ces trois années de recherche.

Je tiens à remercier Monsieur le Professeur J. CHOUTEAU qui a bien voulu se charger de l'enregistrement des spectres infra-rouges dans son Laboratoire.

Je remercie Monsieur le Professeur R. MERIGOUX qui a accepté de présider le jury d'examen et Messieurs les Professeurs A. GUILLEMONAT et A. KIRRMANN, membres du jury.

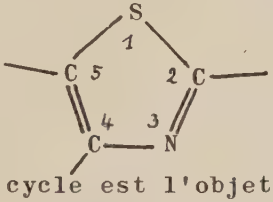
A tous les chercheurs et au personnel du Laboratoire, j'adresse l'expression de ma gratitude pour leur amicale collaboration.

SYNTHESES ET REACTIVITES EN SERIE THIAZOLIQUE

CAS PARTICULIER DES ALKYL-5 THIAZOLES

INTRODUCTION

Le cycle thiazolique est un cycle pentagonal à deux hétéroatomes. La nomenclature officielle accorde le numéro 1 à l'atome de soufre et le numéro 3 à l'atome d'azote:



L'étude de ce cycle est l'objet d'un vaste ensemble de recherches fondamentales entreprises sous la direction de Monsieur le Professeur J. METZGER (1 à 11). Ce travail en est une partie et fait suite aux travaux de CARREGA (10) sur les alkyl-4 thiazoles.

Notre but est l'étude de la réactivité du doublet libre de l'azote des alkyl-5 thiazoles (méthyl, éthyl, isopropyl, tertiobutyl) par la réaction de MENSCHUTKIN (12). Cette réactivité peut être déterminée par la mesure des constantes de vitesse de cette réaction comme l'a montré H.C. BROWN (13) avec les alkyl-pyridines.

Du point de vue synthèse, nous préparons donc ces alkyl-5 thiazoles. Dans ce sens notre but est également d'étudier les dialkyl-2,5 thiazoles : méthyl-2- , éthyl-2-, isopropyl-2- , tertiobutyl-2- , alkyl-5 thiazoles, afin de vérifier dans un cadre plus vaste la validité du schéma réactionnel de la cyclisation : réaction d'un aldéhyde α bromé sur une thioamide.

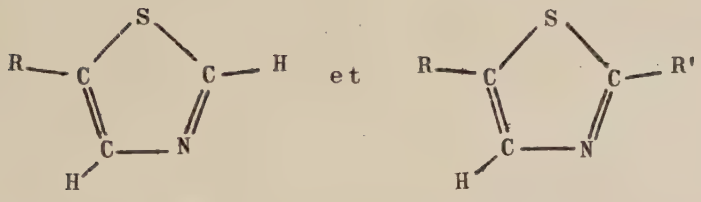
Ce travail peut donc se scinder en deux parties principales :

- une première partie consacrée aux synthèses et à la caractérisation des thiazoles :

synthèse des thiazoles
synthèse des aldéhydes et bromuration des aldéhydes
synthèse des amides
spectres I-R ; densités ; réfractions moléculaires ; pKa

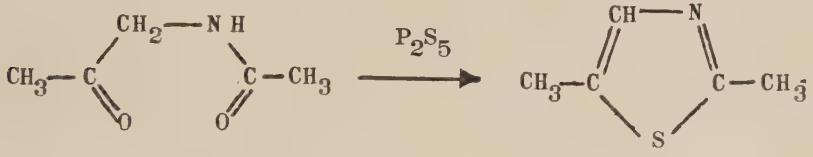
- une seconde partie concernant l'étude cinétique elle-même.

SYNTHESE DES ALKYL-5 ET DES DIALKYL-2,5 THIAZOLES



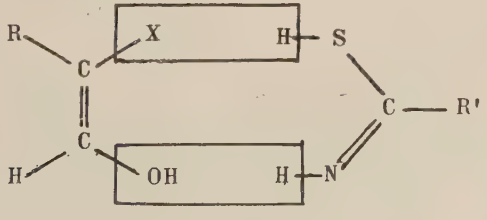
avec R et R' = Me, Et, i.Prop, t. But.

Une première méthode de synthèse utilisée par GABRIEL (14) consiste en la fermeture d'une seule molécule aliphatique, telle que l'acetylaminoacétone :



Outre le faible rendement obtenu, ce mode de préparation n'est pas envisageable pour une série de dérivés alkyles étant donnée la difficulté d'obtention du produit initial conduisant aux dialkyl-2,5 thiazoles, et l'impossibilité dans le cas des alkyl-5 thiazoles.

La seconde méthode, aux possibilités beaucoup plus étendues, consiste à cycliser deux molécules aliphatiques, telles qu'un halogéno-aldéhyde et une thioamide dans le cas qui nous intéresse :



C'est la méthode de HANTZSCH. (15)

A - ALKYL - 5 THIAZOLES

METHODES DE SYNTHESE

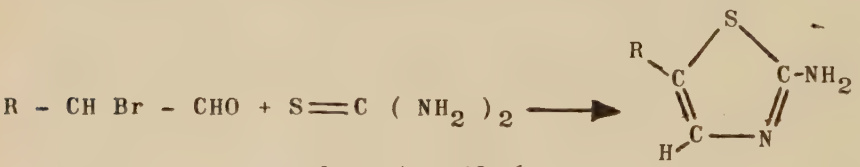
Dans le cas des dérivés monoalkylés en position 5, nous aurions donc à mettre en oeuvre la thioformamide, mais on peut aussi parvenir à l'alkyl-5 thiazole par l'intermédiaire de l'amino-2 alkyl-5 thiazole qui fait intervenir la thiourée, beaucoup plus stable que la thioformamide.

Des exemples de ces deux possibilités se trouvent dans la littérature :

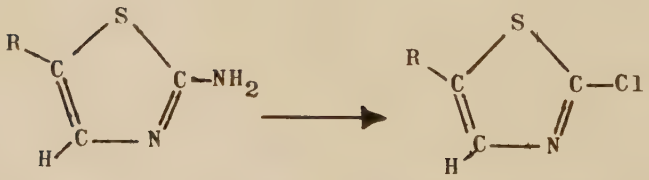
- *Synthèse indirecte*

GANAPATHI et Mrs VENKATARAMAN (16) ont obtenu le méthyl-5 et l'éthyl-5 thiazole avec un rendement de l'ordre de 50 % à partir des amino-2 correspondants.

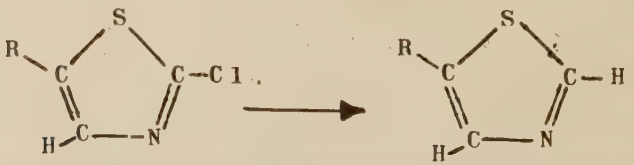
Mac LEAN et MUIR (17) préparent également le méthyl-5 thiazole selon cette méthode :



rendement = 60 %



par diazotation puis réaction de Sandmeyer. Rendement = 60 %.



par réduction par le zinc avec l'acide acétique. Rendement = 95 %.

Le rendement de la première réaction peut être porté à plus de 90 % d'après KRATTIGER (18) en utilisant des aldéhydes α chlorés monomères et purs.

Dans notre laboratoire CARREGA (10) a montré que les rendements donnés par Mac LEAN et MUIR pour les deux derniers stades étaient des maxima, ce qui nous donnerait un rendement global optimum de l'ordre de 50 %.

- *Synthèse directe*

ERLENMEYER et SCHMIDT (19) ont préparé le méthyl-5 thiazole avec un rendement de 30 % par réaction de l'α bromopropionaldéhyde sur la thioformamide dans l'éther à reflux.

KURKJY et BROWN (20) obtiennent ce même rendement en faisant agir le même aldéhyde sur le mélange formamide - pentasulfure de phosphore dans le dioxanne à reflux.

Si la méthode indirecte est susceptible de fournir un meilleur rendement, elle comporte deux étapes supplémentaires aux difficultés non négligeables, et le premier stade donne les amino-2 alkyl-5 thiazoles dont CARREGA a montré la grande altérabilité et la difficulté de purification.

C'est pourquoi nous avons préféré la synthèse directe. Il était d'autre part d'un grand intérêt de montrer l'universalité de cette méthode pour la préparation de tous les mono-, di-, et tri-alkyls thiazoles et de comparer les rendements.

ETUDE DE LA SYNTHESE DIRECTE

Nous utilisons la méthode de KURKJY et BROWN (20), que CARREGA (10) avait repris pour la synthèse des alkyl-4 thiazoles au moyen de cétones α -bromées.

Les premiers obtiennent en effet le même rendement en méthyl-5 thiazole qu'ERLENMEYER et SCHMIDT qui utilisent la thioformamide pure dans l'éther. On évite ainsi la très longue préparation de la thioformamide, produit instable et difficile à purifier.

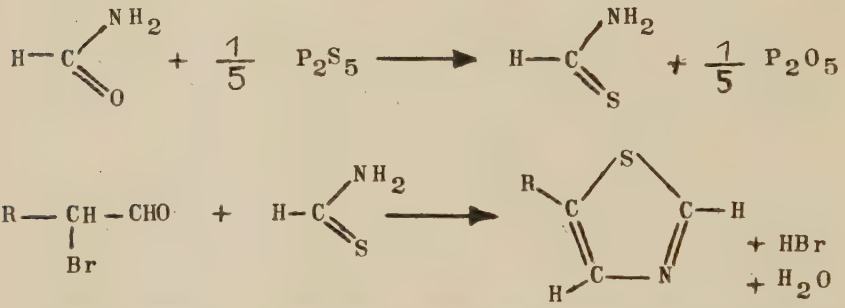
- *Technique de la cyclisation*

Nous allons exposer d'abord la technique de cyclisation pour en discuter les modalités par la suite, car tous les facteurs sont interdépendants :

la thioformamide est préparée dans le milieu de cyclisation par réaction d'un mélange stoechiométrique de formamide et de pentasulfure de phosphore (1 atome de S pour une molé-

cule de formamide) dans le dioxanne comme solvant.

Le mélange se fait à la température ordinaire. Il se met à chauffer rapidement et on refroidit en maintenant une température de l'ordre de 20° pendant vingt minutes au maximum. On commence alors à ajouter l'aldéhyde α-bromé par petites portions en laissant la température monter lentement jusqu'à 40-45°, température que l'on maintiendra ensuite jusqu'à la fin de l'addition de l'aldéhyde. Le milieu devient visqueux et une prise en masse partielle se produit presque toujours, on peut la résorber par un apport plus grand d'aldéhyde α-bromé. La réaction est terminée par un chauffage à reflux du dioxanne.



L'eau formée est fixée par l'anhydride phosphorique et l'acide bromhydrique salifie le thiazole.

- *Choix de l'halogéno-aldéhyde*

Nous avons utilisé les aldéhydes α-bromés. En effet, ERLENMEYER et SCHMIDT obtiennent avec la thioformamide dans l'éther le méthyl-5 thiazole avec un rendement de 30 % à partir de l'α bromopropionaldéhyde, et avec un rendement de 8 % seulement à partir de l'α chloropropionaldéhyde. Les aldéhydes α chlorés, plus stables, doivent nécessiter une température de réaction plus élevée que celle du reflux de l'éther. Nous opérons dans le dioxanne, mais pour d'autres raisons, on ne peut pas dépasser 45°. Bien que les aldéhydes α chlorés soient plus faciles à préparer, il nous fallait donc passer par les aldéhydes α bromés, plus réactifs.

CARREGA avait essayé la synthèse du méthyl-5 et de l'éthyl-5 thiazole en partant d'aldéhyde α bromé sous forme trimère. Les rendements étaient respectivement de 3 et 17 %. Un essai avec du bromopropanal monomère bien qu'assez impur, ayant porté le rendement à plus de 20 % de méthyl-5 thiazole, nous montrait que c'étaient les aldéhydes monomères qu'il fallait mettre en oeuvre. Les formes trimères des aldéhydes α bromés sont trop stables et se détrimérisent difficilement, cela d'autant plus

que la chaine carbonnée est plus courte, ce qui explique le meilleur rendement en éthyl-5 thiazole obtenu par CARREGA.

C'est dans la préparation des aldéhydes α bromés monomères, purs et en quantité assez importante, que réside la plus grosse difficulté de la synthèse des alkyl-5 thiazoles. C'est pourquoi, nous le verrons, nous avons particulièrement mis au point cette préparation.

Ils doivent être parfaitement anhydres. Il est préférable de les transformer en thiazole rapidement, surtout pour le bromopropanal.

- Formation de la thioformamide

Bien que la technique de cyclisation soit semblable à celle employée par CARREGA avec les bromométhyl-alkylcétones donnant les alkyl-4 thiazoles, les difficultés sont plus grandes : le pentasulfure de phosphore détruit les aldéhydes α bromés vraisemblablement par l'intermédiaire d'un thioaldéhyde. D'autre part, il est très difficile d'éviter la prise en masse du mélange formamide - pentasulfure.

Ce mélange, avec le dioxanne comme solvant, est très réactif. Abandonné à lui-même, il tiédit d'abord lentement, puis brusquement la température monte jusqu'à ébullition du dioxanne (100°) et le pentasulfure de phosphore et la formamide se prennent en masse. Si on maintient la température longtemps vers 20°, de façon que la thioformamide se fasse complètement, la prise en masse est également inévitable dès que l'on ajoute un peu d'aldéhyde α bromé.

On pourrait penser que cette prise en masse est due à l'anhydride phosphorique formé, qui donnerait avec des traces d'eau des acides polyphosphoriques qui se présentent toujours en masses allant du visqueux au vitreux. Mais la formamide doit avoir le rôle principal, car, avec l'isobutyramide ou la pivalamide, on n'a jamais cette prise en masse, mais seulement un milieu visqueux.

Ce fait est vraisemblablement dû à la solvatation des thioamides, le dioxanne dissolvant mieux les thio-isobutyramide et thio-pivalamide, alors que la thioformamide demande un milieu beaucoup plus polaire (elle est très soluble dans l'eau).

La prise en masse est donc peut-être due à la fixation de la thioformamide sur l'acide phosphorique, l'échauffement produit et l'acide, provoquant ensuite sa décomposition. Le fait de doubler ou tripler la quantité de solvant initiale (80 ml/mole) ou d'employer un mélange dioxanne - éther ne change rien.

Le moyen d'éviter la prise en masse est donc de consommer la thioformamide au fur et à mesure de sa formation, en ajoutant l'aldéhyde α bromé dès le départ. C'est ce qu'on obtient effectivement, mais alors l'aldéhyde se détruit partiellement au contact du pentasulfure de phosphore n'ayant pas réagi et les rendements baissent fortement.

De toute façon, il ne faut pas dépasser la température de 50° jusqu'à la fin de l'addition de l'aldéhyde.

Le juste milieu permet de concilier une réaction sans prise en masse et un bon rendement. On laisse donc réagir à 20° et pendant un temps assez court (15 à 20 minutes) le mélange formamide - pentasulfure, puis on additionne lentement l'aldéhyde α bromé. La température est maintenue en-dessous de 45°. Si un début de prise en masse se produisait, on ajouterait une plus forte quantité d'aldéhyde en refroidissant.

C'est ainsi que l'on a pu obtenir le méthyl-5 thiazole avec un rendement de 60 %. Avec l'éthyl-5 et l'isopropyl-5 thiazoles on n'a pu dépasser respectivement 50 et 40 %. Pour le tertiobutyl-5 thiazole le rendement est inférieur à 20 %.

Ces rendements sont maxima et nécessitent des conditions de pureté très strictes, tant pour le réactif que pour le solvant.

Dans ces conditions, le rendement n'a jamais été inférieur à 30 % pour les méthyl-5 et éthyl-5 thiazoles, ni inférieur à 20 % pour l'isopropyl-5 thiazole.

Il est certain que le rendement baisse régulièrement du méthyl-5 au tertiobutyl-5 thiazole dans les mêmes conditions de réaction. Ceci ne peut être imputable à l'instabilité des aldéhydes α bromés dont l'ordre est inverse, mais doit être lié à un mécanisme réactionnel faisant intervenir l'encombrement stérique.

B - DIALKYL-2,5 THIAZOLES

On obtient les dialkyl-2,5 thiazoles par la synthèse directe en faisant réagir un aldéhyde α bromé ou α chloré sur une thioamide.

Nous avons envisagé de faire réagir chacun des quatre aldéhydes :

α bromopropanal $CH_3 - CHBr - CHO$

α bromobutanal $CH_3-CH_2 - CHBr - CHO$

α bromoisovaléraldéhyde $(CH_3)_2CH - CHBr - CHO$

α bromodiméthyl-3,3butanal $(CH_3)_3C - CHBr - CHO$

sur la série des thioamides :

thioacétamide $CH_3 - CS - NH_2$

thiopropionamide $CH_3-CH_2 - CS - NH_2$

thioisobutyramide $(CH_3)_2CH - CS - NH_2$

thiopivalamide $(CH_3)_3 C - CS - NH_2$

pour obtenir quatre séries de dialkyl-2-5 thiazoles.

Seul le diméthyl-2-5 thiazole est déjà connu : il avait été préparé par HUBACHER (21) en 1890 selon la précédente méthode par réaction de l'α chloropropionaldéhyde sur la thioacétamide. Le rendement était très faible mais cela était surtout dû à la mauvaise qualité de l'α chloropropionaldéhyde. Puis GABRIEL (14) en 1910 l'avait obtenu selon la méthode déjà citée, et avec des rendements faibles également. Plus récemment, ces préparations sont reprises : MAC LEAN et MUIR (17) en 1942 préfèrent la méthode de GABRIEL ; ERLENMEYER et Al. (22) en 1948 reprennent la synthèse de HUBACHER (21) en remplaçant l'α chloro par l'α bromopropionaldéhyde. Mais, dans les deux cas, les auteurs ne citent pas de rendement.

Les thioamides envisagées sont toutes connues sauf la thiopivalamide. Elles sont stables quand elles sont pures et, dans ces conditions, peuvent être stockées, à la différence de la thioformamide. On les prépare en général, par action de pentasulfure de phosphore sur l'amide (23) (22). Les rendements sont moyens : 30 à 50 %.

Nous avions donc la possibilité de préparer ces thioamides puis d'opérer comme HUBACHER et ERLENMEYER dans la synthèse du diméthyl-2-5 thiazole. Cependant, on pouvait éviter cette préparation de la thioamide et transposer la méthode de cyclisation de KURKJY et BROWN aux dialkyl-2-5 thiazoles : METZGER et DIDIER (8) avaient déjà appliqué cette méthode dans la préparation d'alkyl-2 thiazoles (Me, Et, i.Pr, t.Bu), en faisant réagir le chloro-acétaldéhyde anhydre sur le mélange amide - P_2S_5, dans le dioxanne. Les rendements étaient de l'ordre de 30 %.

Nous avons repris ce mode opératoire en faisant agir nos différents aldéhydes α bromés :

- *Premier stade de la réaction : formation de la thioamide*

L'amide est dissoute dans le dioxanne et on ajoute une quantité stoechiométrique de pentasulfure de phosphore. La propanamide parait être la plus réactive et dans ce seul cas on note un effet exothermique sensible. La réaction est effectuée à la température de 30-40°. Le pentasulfure de phosphore se dissout progressivement et on obtient finalement une solution limpide jaune clair.

La principale réaction secondaire est l'obtention du nitrile :

La thioamide peut également se décomposer par l'action de la chaleur et des acides.

Lorsque nous avons effectué la cyclisation à 100°, on a remarqué un dégagement d'hydrogène sulfuré accompagné d'une condensation de nitrile dans le réfrigérant.

Il y a donc lieu de faire agir l'aldéhyde α bromé rapidement.

Avec ces amides, contrairement à la formamide, la prise en masse est facile à éviter. Elle ne s'est jamais produite quand nous avons effectué la cyclisation à basse température. Pour les cyclisations à haute température, l'acétamide et surtout la propanamide, mènent à la formation d'un bloc compact autour de l'agitateur. On l'évite en chauffant doucement de 40 à 80°, et en additionnant l'aldéhyde α bromé à partir de cette température.

- *Influence de la température de cyclisation*

Avec le chloracétaldéhyde, METZGER et DIDIER opéraient au reflux du dioxanne : 100°C. Mais comme nous l'avons déjà noté, les aldéhydes α bromés sont beaucoup plus réactifs et on pouvait penser que les dialkyl-2,5 thiazoles pouvaient se faire à une température inférieure à 50°, comme les alkyl-5 thiazoles.

Pour une température de cyclisation de 40-50°, nous obtenions les rendements suivants :

diméthyl-2,5	thiazole	: 24 %
éthyl-5 méthyl-2	"	: 22 %
isopropyl-5 méthyl-2	"	: 26 %
isopropyl-5 ethyl-2	"	: 11 %
diisopropyl-2,5	"	: rendement très faible en produit très impur.

Ces rendements faibles nous ont incité à faire varier la température.

Dans le cas de l'éthyl-5 méthyl-2 thiazole, on a obtenu :

Temp. de cyclisation	Rendement
40-50°	22 %
60-65°	31 %
70-80°	37 %

Ainsi, il était démontré qu'une forte température favorise la réaction de cyclisation. Après ces essais nous avons donc opéré à 100° au reflux du dioxanne

On obtenait alors dans ces conditions les diméthyl-2-5 et éthyl-5 isopropyl-2 thiazoles avec des rendements respectifs de 42 et 33 %. Mais l'isopropyl-5 tertiobutyl-2 thiazole ne se préparait même à 100° qu'avec un rendement de 8 %.

- *Influence de l'acidité du milieu*

Ce dernier résultat nous a amené à diminuer l'acidité du milieu due à l'acide phosphorique et l'acide bromhydrique.

Bien que l'on opère en milieu non aqueux, une telle acidité ne peut que favoriser la décomposition aussi bien des aldéhydes α bromés que des thioamides.

Il nous fallait un agent basique inerte, sauf vis à vis des acides forts. Nous avons essayé successivement le carbonate de calcium et le carbonate de magnésium.

Ce choix avait été orienté par le fait que KINDLER (24) signale que les carbonates alcalinoterreux sont des catalyseurs de la formation des thioamides.

Ces carbonates ont été mélangés, à raison de 1/2 mole par mole d'aldéhyde α bromé, au mélange amide - P_2S_5 - dioxanne au début de la réaction.

Avec le carbonate de calcium R.P.Prolabo, nous n'obtenions, dans un essai de synthèse de l'éthyl-5 isopropyl - 2 thiazole, aucune amélioration de rendement. Mais le carbonate de magnésium permettait de doubler le rendement de la synthèse de ce même thiazole :

temp. de cyclisation : 100°
sans carbonate : rendement = 33 %
avec carbonate de magnésium : rendement = 72,5 %

Le carbonate de magnésium Prolabo utilisé se présente sous forme de poudre extrèmement légère et fine (densité apparente 1/6). En sa présence la prise en masse du milieu réactionnel est plus facile. On a un dégagement de gaz carbonique assez violent à chaud, dans le cas de la formation des thioacétamides et thiopropanamides, et il y a lieu de bien contrôler la température, dans le premier stade de la réaction.

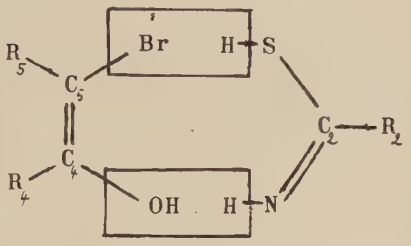
Nous avons pu ainsi préparer les isopropyl-5 isopropyl-2 et isopropyl-5 tertiobutyl-2 thiazoles avec les rendements respectifs de 40 et 31 %. Ces rendements étaient nuls sans carbonate de magnésium. Malgré cette amélioration, dans la série des tertiobutyl-5 alkyl-2 thiazoles, les rendements sont pratiquement nuls pour les tertiobutyl-5 éthyl-2, isopropyl-2 et tertiobutyl-2 thiazoles.

Avec la thioacétamide pure, préalablement préparée, et en présence de carbonate de magnésium, la synthèse du tertiobutyl-5 méthyl-2 thiazole ne se fait qu'avec un rendement de 13 %.

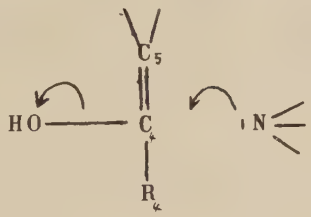
Signalons enfin que l'action du carbonate de magnésium a permis de porter les rendements de la synthèse des alkyl-2 thiazoles à plus de 60 %.

C - MECANISME DE LA CYCLISATION

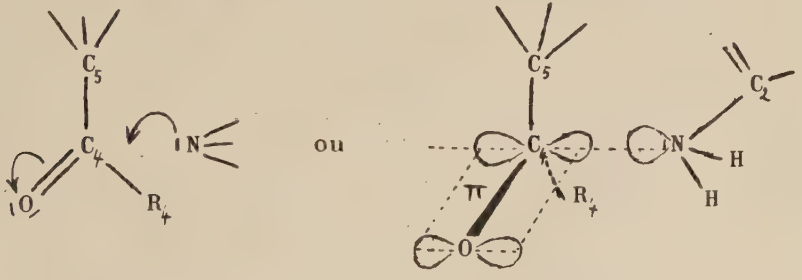
On représente généralement la cyclisation par le schéma ci-contre, la cétone ou l'aldéhyde α bromé étant sous la forme énol et la thioamide sous la forme imine mais ceci est purement formel.



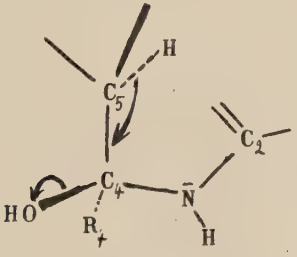
a) - Il est peu vraisemblable que l'élimination de l'eau se fasse à partir de la forme énolique :



l'oxhydryle des énols étant trop stable, le mécanisme de cette partie de la réaction résulte plus probablement de l'attaque par le doublet de l'azote du groupe carbonyle :

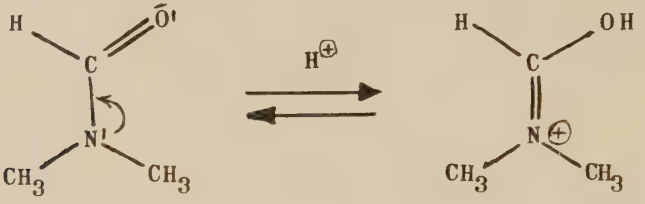


L'élimination de l'eau se fait alors de la manière suivante :

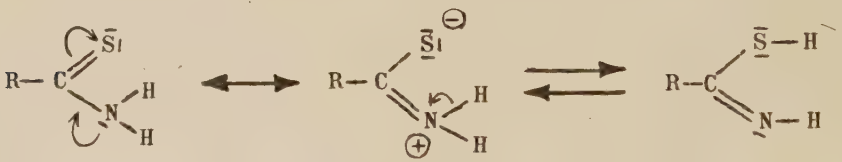


b) - La thioamide peut être représentée soit sous la forme imine, soit sous la forme amide.

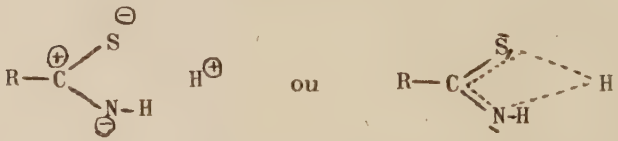
Ceci est déjà vrai pour les amides. D'autre part la résonnance magnétique nucléaire montre qu'en milieu très acide, c'est l'oxygène de la diméthylformamide qui fixe un proton (25) :



En remplaçant l'atome d'oxygène par celui de soufre, la conjugaison interne du groupe fonctionnel est encore plus intense :

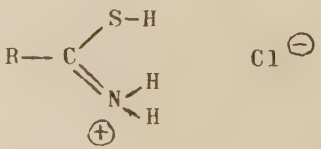


ce que l'on pourrait représenter par :



Ceci montre le caractère nucléophile tant du soufre que de l'azote.

Les thioamides sont amphotères. Si elles fixent un proton, elles perdent pratiquement leurs propriétés de réactif nucléophile :



Ceci pourrait expliquer

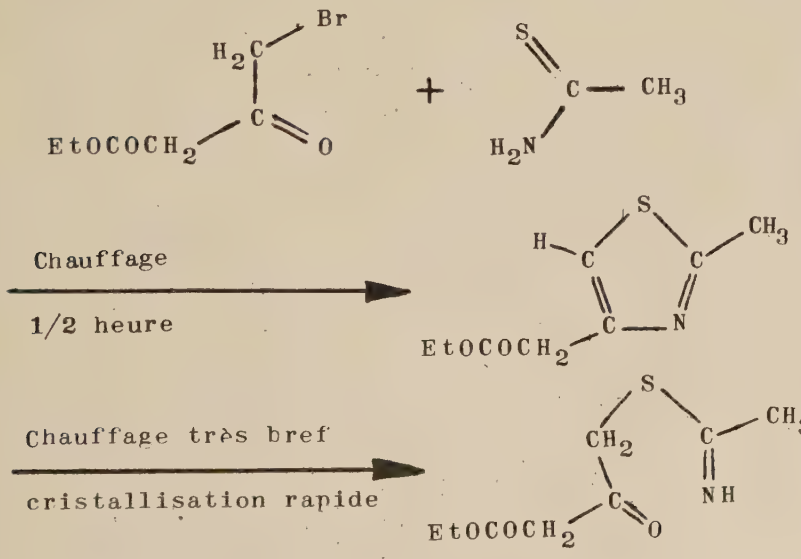
1/- que le dioxanne est un bon solvant de la cyclisation, par suite de son caractère à tendance basique.

2/- que les thioamides, tels que la thiopivalamide, aux propriétés basiques plus prononcées (par suite du pouvoir inductif fortement donneur du groupe tertiobutyle) nécessitent un milieu réactionnel encore moins acide (emploi du carbonate de magnésium).

Il est certain que la cyclisation doit se faire en deux étapes.

1/- dans certains cas de cyclisation, qui ne mettent pas en oeuvre des aldéhydes α halogénés, il est montré que la première étape est la formation de la liaison C—S--C :

- STENDE (26) isole le composé intermédiaire dans la cyclisation du γ bromoacétoacétate d'éthyle et de la thioacétamide :

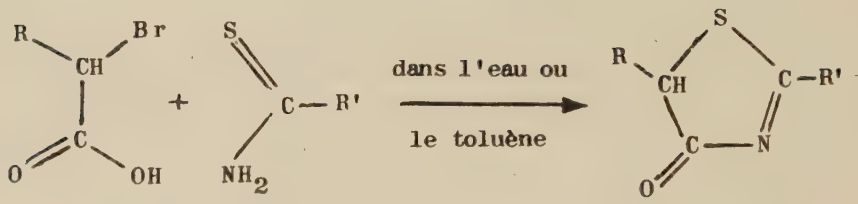


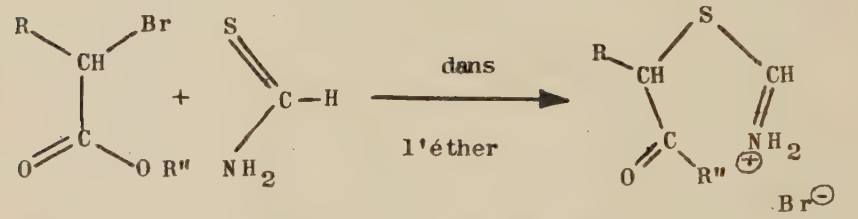
γ (thioacétimidyl) acétoacétate d'éthyle

Rendement = 100 %.

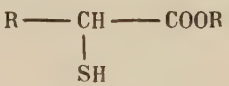
- CHABRIER et BENARD (27) montrent que la liaison C - S - C est également la première étape, dans la forma-

tion des thiazolones :





Ce sel de l'ester de l'acide α (thioformidyl) carboxylique est hydrolysé par l'eau sous forme d'α mercaptoester :



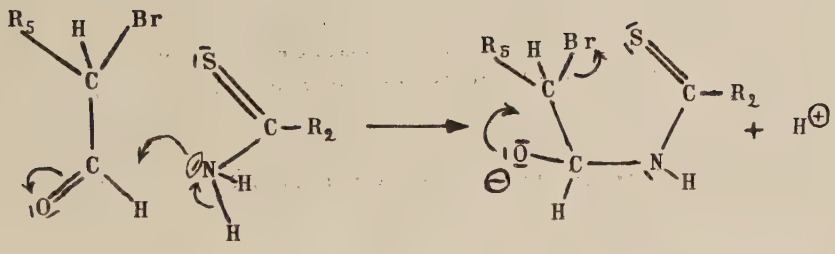
Dans ces deux cas, on notera :

- que le carbone du carbonyle des acides ou esters est bien moins sensible à l'action des réactifs nucléophiles que celui des cétones et à fortiori des aldéhydes.

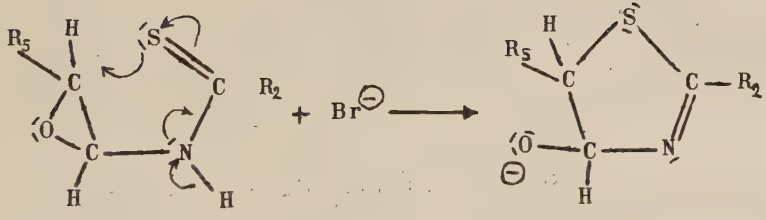
- que la substitution directe du brome résulte certainement de l'attaque nucléophile par le soufre de la thioamide.

Cette substitution directe de l'halogène par le soufre était généralement admise dans la formation des thiazoles.

2/- Mais KIRRMANN (28) a montré dans une étude des substitutions nucléophiles sur les aldéhydes α halogénés, que le mécanisme par substitution directe de l'halogène est très improbable. L'attaque primaire se fait sur le carbonyle et peut être suivie de l'élimination de l'halogène par formation d'un époxyde. On devrait donc avoir dans la synthèse des thiazoles à partir des aldéhydes α bromés :



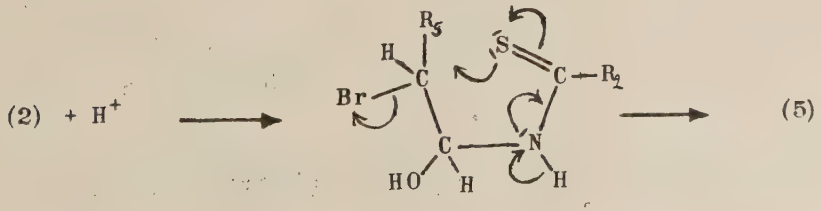
(1) (2)



(3) (4)

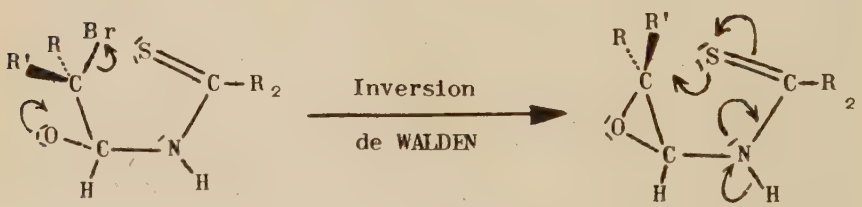
(5)

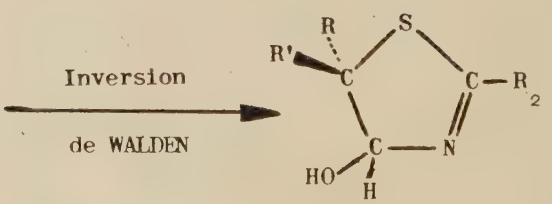
A partir du stade (2) on peut envisager une autre évotion :



Pour savoir si le brome est chassé par la formation d'un époxyde intermédiaire, on pourrait envisager l'action d'une thioamide sur un aldéhyde α bromé dont le carbone en α serait assymétrique en portant deux radicaux différents. Quel que soit le mécanisme de cyclisation, on devrait obtenir une hydroxy-4 Δ-2- thiazoline trisubstituée en 2,5,5. La substitution directe de l'halogène par le soufre se ferait avec une inversion de WALDEN, alors que le mécanisme époxydique comportant deux inversions de WALDEN successives, conduirait à la configuration initiale :

(mécanisme de substitution directe du brome par le soufre)



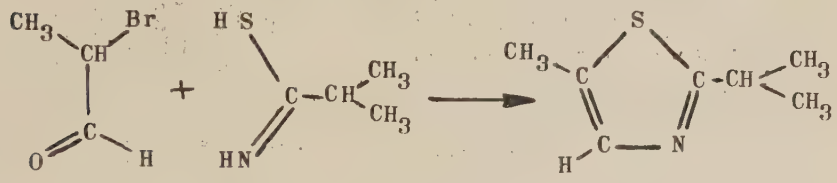


(mécanisme époxydique de la substitution du brome).

De toute façon, s'il est très probable que la première étape est l'attaque du carbonyle dans le cas des aldéhydes α bromés, un autre problème se pose : pourquoi le soufre attaque-t-il spécifiquement le carbone en 5 et l'azote, le carbone en 4 ?

Dans les expériences de STENDE puis de CHABRIER et RENARD, c'est bien le soufre qui substitue le brome avec un rendement presque théorique, ce qui ferait supposer que l'atome de soufre est le centre nucléophile le plus actif de la molécule de thioamide.

Mais nous obtenons quant à nous, dans quelques synthèses mettant en ouvre des aldéhydes α bromés, des rendements élevés en thiazole :



Rendement = 75 %

On doit donc envisager un comportement particulier de la thioamide : l'attaque du carbone sp2 du carbonyle par le soufre doit être plus difficile que par l'azote, ce qui pourrait être dû à la taille de l'atome de soufre et à sa répulsion électrostatique par l'oxygène proche. Le carbone en 5 étant hybridé sp3, l'atome de brome ne gêne plus.

La grande réactivité des aldéhydes α bromés rendra difficile une vérification chimique de ces mécanismes. Nous contribuons par nos synthèses, à une meilleure connaissance de la cyclisation.

PARTIE EXPERIMENTALE

DIOXANNE

Le dioxanne technique du commerce est mis à reflux sur sodium une première fois. La réaction est assez vive au début. Il se dépose une abondante boue brune que l'on filtre sur laine de verre. On met à reflux sur sodium une seconde fois jusqu'à ce que celui-ci ne soit plus attaqué, et se présente sous formes de boules brillantes flot-

tant à la surface. On rectifie alors en présence de sodium. Eb° : 101°,5/ 760 mm Hg.

Le dioxanne est conservé en flacons paraffinés d'où il est extrait par surpression d'azote sec.

ALKYL - 5 THIAZOLES

On opère dans un appareil en verre pyrex de 1 l. formé d'un pot à col rodé très large et d'une tête à cinq branches, munie d'un agitateur puissant, d'une ampoule à brome, d'un thermomètre et d'un réfrigérant à reflux. (fig.)

CYCLISATION

134 g (0,604 mole) de pentasulfure de phosphore en poudre sont mis en suspension dans 200 ml de dioxanne pur, *132g (2,93 mole) soit 120 ml de formamide* rigoureusement anhydre sont ajoutés d'un seul coup. L'agitation doit être forte et dès que la température s'élève, on refroidit par un bain de glace pour maintenir la température vers 20-25° pendant 15 à 20 minutes.

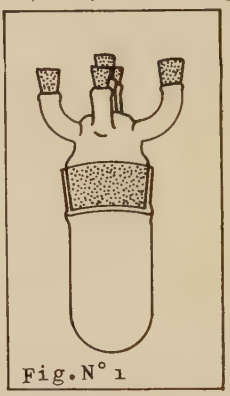


Fig.N° 1

2 moles d' aldéhyde α-bromé contenues dans une ampoule à brome sont alors ajoutées par petites portions de 5 ml. Au cas où cet aldéhyde serait solide, il pourrait être dissous dans une faible quantité de dioxanne.

L'addition de l'aldéhyde α-bromé se manifeste par une élévation de température que l'on contrôle grâce à un bain de glace. Au début on ne laisse monter la température que lentement jusqu'à atteindre 40°. Le mélange devient légèrement pâteux sans inconvénients, mais s'il y avait formation de bloc, un fort refroidissement et l'addition d'une plus grosse quantité d'aldéhyde α-bromé peuvent seuls éviter la prise en masse totale. Lorsqu'on a ajouté les 3/4 de l'aldéhyde α-bromé, la température peut atteindre 50°C.

Après la fin de l'addition, qui dure environ une heure, on agite encore une heure en laissant le mélange réagir seul. Puis on chauffe à reflux une nouvelle heure.

HYDROLYSE

Après refroidissement on ajoute *120 ml d'acide chlory-*

drique concentré et 100 ml d'eau.

ENTRAINEMENTS A LA VAPEUR

Un premier entrainement à la vapeur permet alors de sortir le dioxanne alors que le thiazole reste fixé par l'acide sous forme de chlorure de thiazolium. Avec un milieu suffisamment acide, le thiazole n'est jamais entrainé. Cet entrainement doit être poussé à fond parce qu'il permet d'éliminer de nombreuses impuretés.

Après neutralisation à froid par de la lessive de soude, le thiazole est alors entrainé lui-même à la vapeur.

SEPARATIONS DU THIAZOLE

Les alkyl-5 thiazoles sont peu solubles et se séparent. On relargue en saturant la solution par du carbonate de soude.
Après décantation, les eaux sont extraites à l'éther. Le thiazole obtenu à la décantation est ajouté à l'éther et cette solution est séchée sur sulfate de soude anhydre. Après évaporation de l'éther, il reste le thiazole brut.

Ce produit contient généralement peu d'impuretés car l'entrainement à la vapeur est déjà un bon mode de purification. On ne perd que peu de produit à la distillation. Mais ceci n'est pas valable pour le tertiobutyl-5 thiazole : On obtenait après entrainement à la vapeur 23 % de produit brut et la rectification ne fournissait que 7 % de thiazole pur, le reste étant formé de produits lourds visqueux non identifiés.

Rendements par rapport à l'aldéhyde α-bromé :

Méthyl-5 thiazole	: 35 - 60 %
Ethyl-5 thiazole	: 37 - 50 %
Isopropyl-5 thiazole	: 38 - 40 %
Tertiobutyl-5 thiazole	: 7 %(produit rectifié).

DIALKYL - 2,5 THIAZOLES

CYCLISATION

3 moles d'amide parfaitement sèche sont dissoutes dans 500ml de dioxanne pur.
160 g (0,72 mole) de pentasulfure de phosphore et 84 g (1 mole) de carbonate de magnésium sont ajoutés ensuite.
Le tout est d'abord mélangé à la spatule et forme une pâte qui se fluidifie rapidement. On agite alors mécaniquement pendant une heure. Le liquide devient jaune.

Avec l'acétamide et la propanamide, la température s'élève rapidement et il faut refroidir au début, pour maintenir la température vers 30°.

Après ce temps de réaction qui correspond à la formation de la thioamide, on commence à chauffer au bain-marie. Avec l'acétamide, ce chauffage provoque un fort dégagement gazeux (CO_2) qu'il est préférable de laisser se poursuivre à température moyenne (50 - 60°).

Quand la température atteint 75-80°, on commence à ajouter par petites quantités 2 moles d'aldéhyde α-bromé. Chaque addition se manifeste par une élévation de température.

Avec l'acétamide, il est nécessaire de ne pas dépasser 80° si l'on veut éviter une prise en masse du mélange réactionnel. Avec les autres amides, on laisse monter lentement la température jusque 95-100°. L'aldéhyde doit être ajouté assez rapidement, 2 moles en une heure environ.

Quand l'addition est terminée on agite pendant trois heures à 100°.

HYDROLYSE et ENTRAINEMENTS

Après refroidissement, 500ml d'acide chlorydrique concentré et 500 ml d'eau sont ajoutés et on entraine le dioxanne à la vapeur.

On neutralise ensuite à froid par de la lessive de soude. Cette neutralisation (jusqu'à pH = 7 à 8) s'accompagne d'un abondant précipité de sels de magnésium et il est nécessaire d'ajouter de l'eau avant d'entrainer le thiazole à la vapeur.

SEPARATION

On opère alors comme il est dit pour les alkyl-5 thiazoles :

- relargage par le carbonate de soude
- décantation
- extraction des eaux à l'éther
- séchage de la solution éthérée
- évaporation de l'éther, ce qui donne le thiazole brut.

Nos rendements sont exprimés en thiazole brut par rapport à l'aldéhyde α-bromé:

Dialkyl-2,5 thiazoles	Rendements
DiMe-2,5	44 %
Me-5 Et-2	61 %

Dialkyl-2,5 thiazoles	Rendements
Me-5 i.Prop-2	74,5 %
Me-5 t.Bu-2	74 %
Et-5 Me-2	37 % *
DiEt-2,5	42 % *
Et-5 i.Pr-2	72,5 %
Et-5 t.Bu-2	68,5 %
i.Pr-5 Me-2	35,5 %
i.Pr-5 Et-2	35 %
Dii.Pr-2,5	40 %
i.Pr-5 t.Bu-2	30,5 %

* Les Et-5 Me-2 et diEt-2-5 thiazoles ont été préparés en l'absence de carbonate de magnésium au reflux de dioxanne. Avec le carbonate de magnésium, les rendements devraient être du même ordre que ceux obtenus avec les diMe-2,5 et Me-5 Et-2 thiazoles.

Dans la série des tertiobutyl-5 alkyl-2 thiazoles, le tertiobutyl-5 méthyl-2 se fait avec un rendement de 13 % suivant la même méthode mais en remplaçant le mélange acétamide -P_2S_5 par la thioacétamide pure. Pour les autres et avec la méthode générale, les rendements sont pratiquement nuls.

PURIFICATION DES THIAZOLES - RECTIFICATION

Chacun de nos thiazoles, sauf s'il comporte un groupe tertiobutyle, est d'abord placé sur de la soude en pastilles. C'est ainsi que nous les avons conservés avant d'effectuer les distillations et la mise en ampoules de l'ensemble. Après un long séjour sur soude à température ordinaire ou un traitement de quelques heures à 100°, le thiazole est placé sur hydrure de calcium pulvérisé pour le dessécher. On filtre et on effectue une première distillation rapide :

Alkyl - thiazoles	Ebullition
Méthyl-5	140-142°/755 mm
Me-5 Me-2	149-150°/750 mm
Me-5 Et-2	167-168°/750 mm
Me-5 i.Pr-2	73-74°/17 mm
Me-5 t.Bu-2	73-74°/15 mm

Alkyl - thiazoles	Ebullition
Ethyl-5	161-163°/760 mm
Et-5 Me-2	169-171°/755 mm; 67°/17mm
Et-5 Et-2	186-188°/755 mm; 75°/17mm
Et-5 i.Pr-2	196-198°/755 mm; 85°/17mm
ET-5 t.Bu-2	200-201°/755 mm; 89°/17mm
Isopropyl-5	64°/14-15 mm
i.Pr-5 Me-2	70°/15 mm
i.Pr-5 Et-2	83-84°/15 mm
i.Pr-5 i.Pr-2	90-92°/15 mm
i.Pr-5 t.Bu-2	98-99°/15 mm
Tertiobutyl-5	77°5/18 mm
t.Bu-5 Me-2	106°/45 mm

RECTIFICATION

Le thiazole est alors rectifié sur une bonne colonne (15 plateaux) à vide régulé (100 mm Hg $\pm$I), en présence d'hydrure de calcium. On le recueille directement dans le premier compartiment de l'appareil à ampoules scellées, contenant un peu d'hydrure de calcium.

Dans le cas des Alkyl-5 tertiobutyl-2 thiazoles, on obtient une tête de distillation formée d'un produit solide à température ordinaire. Il s'agit vraisemblablement de la pivalamide. Elle doit provenir de l'excès de thiopivalamide, qui s'hydrolyse en pivalamide lors de l'entrainement à la vapeur. Celle-ci, assez basique par suite de l'effet inductif donneur du tertiobutyle, n'est pas, ou peu, entrainée hors du milieu acide avec le dioxanne.

La rectification l'élimine facilement, sauf dans le cas du Me-5 t.Bu-2 thiazole pour lequel il y a eu lieu de faire plus de têtes.

Les tertiobutyl-5 et tertiobutyl-5 Méthyl-2 thiazoles dont on ne disposait que d'environ 15 g en produit pur, ont été rectifiés sur une plus petite colonne (longueur efficace = 100 mm ; diamètre = 10 mm) à remplissage "Podbielniak" en tantale, devant assurer une efficacité de l'ordre de 5 plateaux théoriques.

Thiazoles	Temp. d'Eb° sous 100 mm Hg
Me-5	82°,8
Me-5 Me-2	90°,0
Me-5 Et-2	106°,2
Me-5 i.Pr-2	114°,9
Me-5 t.Bu-2	120°,0

Thiazoles (suite)	Temp. d'Eb°. sous 100 mm Hg
Et-5	99°,7
Et-5 Me-2	107°,6
Et-5 Et-2	123°,0
Et-5 i.Pr-2	131°,0
Et-5 t.Bu-2	135°,8
i.Pr-5	109°,5
i.Pr-5 Me-2	118°,9
i.Pr-5 Et-2	134°,0
i.Pr-5 i.Pr-2	141°,5
i.Pr-5 t.Bu-2	145°,4
t.Bu-5	117°,0
t.Bu-5 Me-5	126°,8

MISE EN AMPOULES SCELLEES

Tous nos thiazoles sauf les tertiobutyl-5 et le tertiobutyl-5 méthyl-2 thiazoles ont été mis en ampoules scellées sous vide. Dans ces conditions, ils se conservent indéfiniment dans leur état de pureté initial.

TECHNIQUE DE LA MISE EN AMPOULES.

Nous avons réalisé l'appareil en verre pyrex ci-contre.

Lors de la rectification, le thiazole est recueilli en (I) sur de l'hydrure de calcium. Il est refroidi vers -70° par un mélange réfrigérant trichloréthylène - glace carbonique et on fait un vide poussé (de l'ordre de 10^{-3} mm Hg) par la tubulure "a". L'appareil est ensuite isolé sous vide grâce au robinet "b". En refroidissant alors (II) à -70°, et en chauffant(I)avec de l'eau chaude, le thiazole passe en (II).

On remplit une ampoule de la même manière :

réchauffage en (I) et (II)
refroidissement en (III).
Pour la sceller, on arrête le passage du thiazole en refroidissant (II).

NOTES : La tubulure "a" est reliée à un robinet à trois voies permettant, soit la communication avec la pompe à vide, soit la rentrée d'air ou d'azote sec. On doit en effet pouvoir rétablir la pression atmosphérique pour changer de train d'ampoules (III).

Pour avoir un vide suffisant, on a intérêt à utiliser

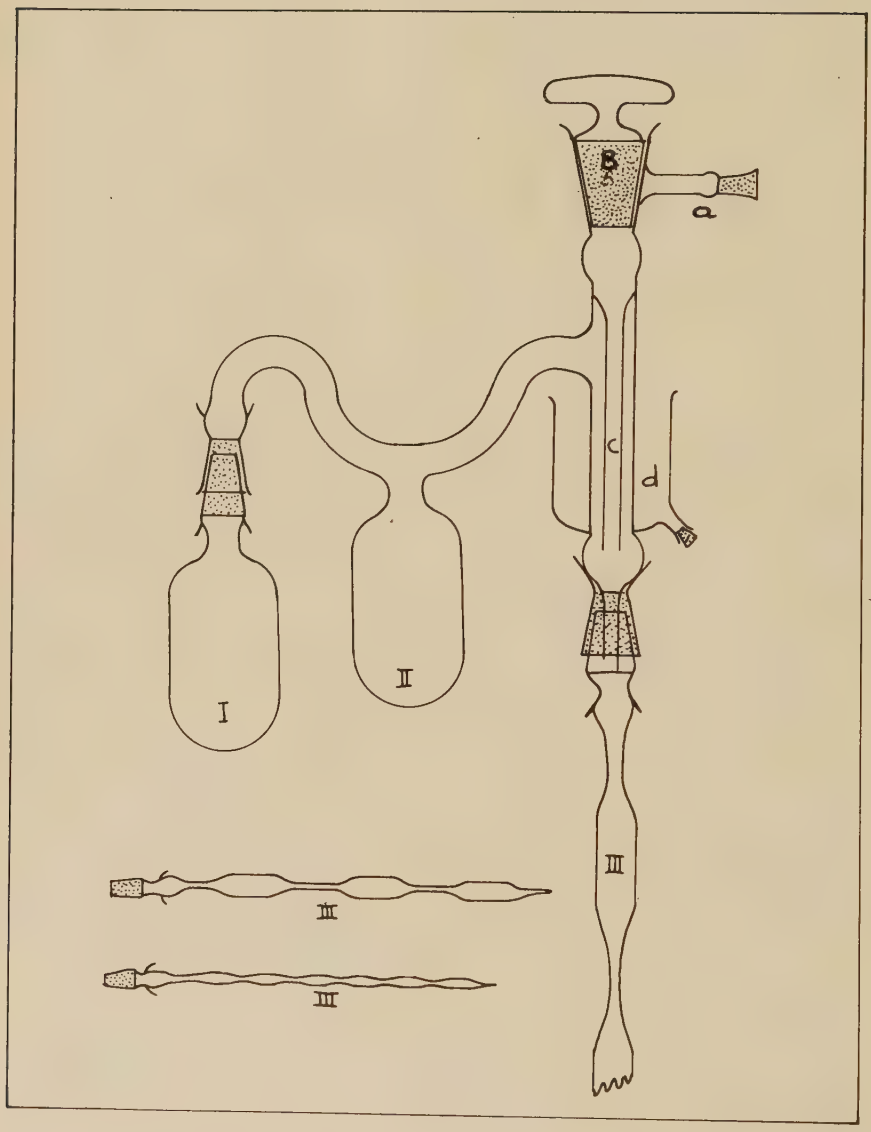


Fig.N°2 - Appareil pour la mise en ampoules scellées

une pompe à palettes à deux étages qui donne généralement entre 10^{-3} et 10^{-4} mm Hg. Le réservoir "d" peut contenir un mélange réfrigérant à température convenable pour augmenter la vitesse de passage du thiazole. Dans le cas des thiazoles lourds, ceci est indispensable.

La tubulure "c" évite la condensation du thiazole sur le robinet "b".

Cette mise en ampoule est une opération assez longue. L'ensemble rectification - mise en ampoules et remise en état (nettoyage, remontage) tant de la colonne à rectifier que de l'appareil à ampoules scellées, demande trois jours pour un maximum de 300 ml du thiazole.

Pendant cette mise en ampoules nous avons observé que les :

Me-5 i.Pr-2)
Et-5 Et-2 (thiazoles sont liquides à -70°,
Et-5 i.Pr-2)

que les Et-5 et Et-5 t.Bu-2 thiazoles étaient visqueux à cette température. Les autres sont solides à -70°, les méthyl-5 et i.Pr-5 méthyl-2 thiazoles ayant une température de fusion nettement plus élevée.

PICRATES

Tous nos thiazoles donnent très facilement un picrate.

Sur environ 1 g du thiazole, on verse l'acide picrique sous forme de solution saturée dans l'alcool (4,9 g/100 g. d'alcool). Il est préférable que l'acide picrique soit en léger défaut.

Le picrate précipite instantanément, sauf si le thiazole est très lourd (diisopropyl-2-5 et isopropyl-5 tertiobutyl-2 thiazoles) pour lesquels il faut chauffer un moment à reflux.

Les picrates sont recristallisés trois à quatre fois dans l'alcool. Cela suffit à leur donner un point de fusion constant.
Les points de fusion ont été pris sur le banc à fusion instantanée de KOFLER. Les picrates dont les points de fusion sont élevés (supérieurs à 130°) se décomposent presqu'en même temps qu'ils fondent et il est difficile de différencier la fusion instantanée de la décomposition.

Thiazoles	Point de fusion des picrates
Me - 5	166° Litt. 170° (17);167 (19)
Me - 5 Me - 2	176° Litt. 172-173° (17)
" Et - 2	124°
" i.Pr - 2	110°
" t.Bu - 2	122°
Et - 5	133°
Et - 5 Me - 2	150°
" Et - 2	104°
" i.Pr - 2	112°
" t.Bu-2	124°
i.Pr - 5	127°
i.Pr - 5 Me - 2	139°
" Et - 2	97°
" i.Pr - 2	129°
" t.Bu - 2	123°
t. Bu - 5	132°
t. Bu - 5 Me - 2	160°

NOTE : Certains picrates ont un point de fusion voisin de celui de l'acide picrique (122°), mais on a vérifié qu'un mélange intime de quantités à peu près égales de ces picrates et d'acide picrique avait un point de fusion inférieur de 30° environ à celui de picrate.

TABLEAU :

ANALYSE ELEMENTAIRE DES PICRATES

ANALYSE ELEMENTAIRE DES PICRATES

Thiazoles	Masse mol.	C %	H %	N %	S %
Me-5	328	36,68 (36,6)	2,59 (2,44)	16,92 (17,07)	10,00 (9,76)
Me-5 Me-2	342	39,15 ; 39,31 (38,6)	2,92 ; 3,12 (2,92)	16,31 (16,37)	9,56 (9,36)
Me-5 Et-2	356	40,44 (40,4)	3,50 (3,36)	15,66 (15,73)	9,21 (8,99)
Me-5 i.Pr-2	370	42,09 (42,2)	4,04 (3,78)	14,95 (15,13)	8,87 (8,65)
Me-5 t.Bu-2	384	43,80 ; 43,82 (43,7)	4,48 ; 4,54 (4,16)	14,54 (14,58)	8,46 (8,33)
Et-5	342	38,70 (38,6)	2,99 (2,92)	16,47 (16,37)	9,55 (9,36)
Et-5 Me-2	356	41,02 ; 41,21 (40,4)	3,66 ; 3,70 (3,36)	15,75 (15,73)	8,97 (8,99)
Et-5 Et-2	370	42,35 42,21 (42,2)	4,13 3,93 (3,78)	15,06 (15,13)	8,62 (8,65)
Et-5 i.Pr-2	384	43,83 43,82 (43,7)	4,46 4,38 (4,16)	14,48 (14,58)	8,33 (8,33)
Et-5 t.Bu-2	398	45,20 (45,2)	4,74 (4,52)	14,00 (14,07)	7,97 (8,03)

Thiazoles	Masse mol.	C %		H %		N %	S %
i.Pr-5	356	40,73	40,71	3,67	3,65	15,77	9,01
		(40,4)		(3,36)		(15,73)	(8,99)
i.Pr-5 Me-2	370	41,93	42,02	4,07	4,03	15,01	8,62
		(42,2)		(3,78)		(15,13)	(8,65)
i.Pr-5 Et-2	384	43,73		4,31		14,62	8,29
		(43,7)		(4,16)		(14,58)	(8,33)
i.Pr-5 i.Pr-2	398	45,34	45,44	4,89	4,73	14,28	8,04
		(45,2)		(4,52)		(14,07)	(8,03)
i.Pr-5 t.Bu-2	412	46,99	47,13	5,11	5,09	13,50	7,77
		(46,5)		(4,85)		(13,59)	(7,76)
t.Bu-5	370	42,90	42,86	3,93	4,13	14,96	8,52
		(42,2)		(3,78)		(15,13)	(8,65)
t.Bu-5 Me-2	384	43,59	43,65	4,48	4,39	14,62	8,33
		(43,7)		(4,16)		(14,58)	(8,33)

Les pourcentages théoriques sont indiqués entre parenthèses.

LES ALDEHYDES

Les aldéhydes : propanal, butanal, isovaléraldéhyde, nous ont été gracieusement offerts par la R.A.S.F. . Ils n'ont besoin que d'être déshydratés et distillés. Ils sont en effet très purs mais passablement hydratés. Ces aldéhydes sont d'abord séchés sur du sulfate de sodium anhydre, qui a l'avantage d'être neutre. Le chlorure de calcium est un meilleur desséchant, mais le produit habituel du commerce contient de la chaux, et nous avons remarqué qu'un aldéhyde pur mais non sec, laissé huit jours à son contact, avait réagi : plus d'un tiers s'était transformé en produits lourds (aldolisation). Nous avons donc séché sur sulfate de soude et éliminé le reste de l'eau par azéotropie. On a intérêt à utiliser l'aldéhyde immédiatement après sa distillation. Nous avons cependant réussi à conserver du propionaldéhyde très pur et anhydre en ballons scellés de 1 l. rendus opaques par de la peinture noire. On avait ajouté à l'aldéhyde un peu d'hydroquinone, le produit s'est parfaitement conservé plusieurs mois.

Seule la trimérisation est inévitable. Elle se produit même souvent dans le ballon récepteur de l'appareil de distillation au fur et à mesure que l'aldéhyde est recueilli. Elle se manifeste par un fort échauffement et une grande variation de l'indice et de la densité.

- Propanal :
distillation sur une colonne de 23 plateaux théoriques sur 9 l. on obtient 8 l. de produit passant entre 48°3 et 48°5 sous 758 - 760 mm Hg
l'azéotrope - eau (1,9 % d'eau) passe à : 47°

- Butanal :
Ebullition : 75°5 - 760 mm Hg
Azéotrope - eau passe à : 68° (6 % eau)

- Isovaléraldéhyde :
Ebullition : 91°5 / 760 mm Hg
Azéotrope - eau passe à : 77°

Préparation du diméthyl-3,3 butanal

Nous avions besoin d'un quatrième aldéhyde pour pouvoir préparer le tertiobutyl-5 thiazole, à savoir le di-

méthyl-3,3 butanal ou tertiobutyl acétaldéhyde.

Cet aldéhyde n'était pas inconnu. A.H. WHITMORE et F.C. HOMEYER (29) l'ont obtenu à coté d'autres produits par ozonolyse du diméthyl-2,2 pentène-4. De même BRUNNER et FARMER (30) y arrivent par ozonolyse d'un dimère du tétraméthyléthylène. Enfin L. SCHMERLING (31) le prépare par hydrolyse des dérivés dichloro et chlorobromo gemminés correspondants, dans le but d'identifier ces dérivés. Ainsi aucune de ces méthodes n'était préparative, mais SCHMERLING signalait un rendement de 60 % pour l'hydrolyse du dichloro-1,1 diméthyl-3,3 butane. L'hydrolyse des dihalogénés méritait donc attention. Les dichloro-1,1 et chloro-1 bromo-1 diméthyl-3,3 butanes sont tous deux préparés par action du chlorure ou du bromure de tertiobutyle sur le chlorure de vinyle en présence de perchlorure de fer anhydre.

$$(CH_3)_3C-Cl + FeCl_3 \longrightarrow (CH_3)_3C^{\oplus}, FeCl_4^{\ominus}$$

$$(CH_3)_3C^{\oplus}, FeCl_4^{\ominus} + CH_2=CH-Cl \longrightarrow$$

$$(CH_3)_3C-CH_2-CHCl_2 + FeCl_3$$

La synthèse du chlorobromo s'effectue à la pression atmosphérique dans un appareillage en verre et à partir des réactifs pris à la température de -80°. C'est ainsi que nous avons opéré. Le dichloro est préparé dans un autoclave en acier verré à température ordinaire et sous pression. Comme nous ne disposions pas d'autoclave en acier verré, nous nous sommes servi d'un vase à réaction Sovirel de 500 ml tenant sous 25 kg de pression. La réaction étant assez violente au début, et la température passant en quelques minutes de -80° à 30-40° environ, la pression du chlorure de vinyle (Eb°=-14°) pouvait provoquer l'éclatement du vase à réaction. Nous avons donc placé celui-ci à l'intérieur d'un container en tôle de cuivre de plus de 2 mm d'épaisseur. En réalité, il n'y a jamais eu explosion avec cet appareil au cours de plus de 10 expériences.

La difficulté se présentait au stade suivant : l'hydrolyse. SCHMERLING hydrolysait le dichloro par l'eau pure à 300° dans un autoclave en acier verré, cette protection de l'acier étant nécessaire à cause de l'acide chlorhydrique dégagé. D'autre part la pression correspondant à

cette température d'hydrolyse (environ 100 kg/cm^2) nécessite bien un autoclave. Nous disposions d'un autoclave, mais seulement en acier inoxydable.
Il nous fallait donc hydrolyser en présence d'une base susceptible de consommer l'acide chlorhydrique au fur et à mesure de sa formation. En présence d'un lait de chaux, nous obtenions 20 % de produit très impur contre 60 % d'aldéhyde selon SCHMERLING. Dans le cas du chloro-bromo, nous avons effectué l'hydrolyse dans les mêmes conditions que SCHMERLING (200°, potasse à 10 %) et obtenu le même rendement que précédemment (ici, Schmerling ne donne pas de rendement).

La forte basicité du milieu, conjugée avec une haute température était évidemment la cause de la destruction de l'aldéhyde (aldolisation, crotonisation, puis dégradation ou polymérisation) alors que celui-ci est plutôt stabilisé par la présence d'acide chlorhydrique dans le cas d'une hydrolyse par l'eau pure (chlorhydrate d'aldéhyde).

Nous avons donc essayé d'hydrolyser en présence de magnésie, moins basique que la chaux. Nous avons dû renoncer, la température et la pression étant sujettes dans ce cas à des fluctuations brutales et dangereuses Ainsi, après 1/2 heure de réaction normale à 250° / 75 kg / cm^2, la pression passait brutalement en une minute de 75 à 130 kg.
Notre autoclave avait les caractéristiques suivantes :

pression d'utilisation maximum : 100 kg
pression d'épreuve : 150 kg

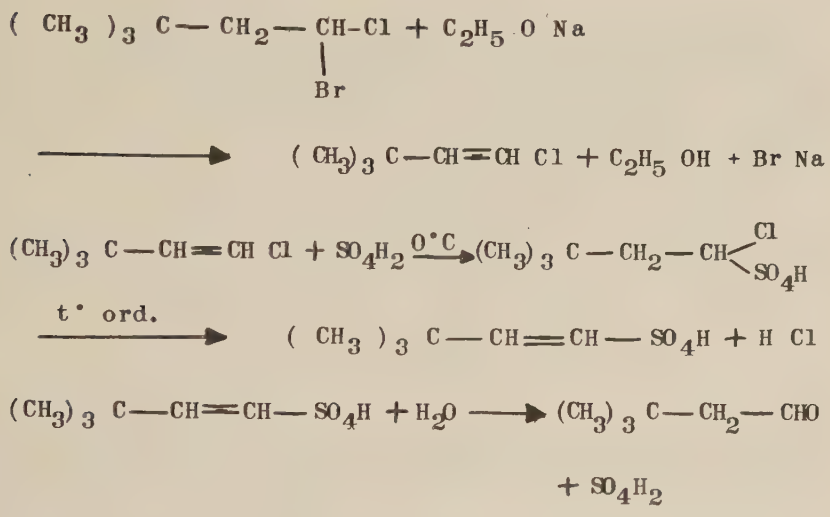
une capsule de sécurité devant éclater entre 100 et 150 kg.
Ce phénomène s'étant reproduit une deuxième fois, la pression passant brutalement de 75 à 175 kg (sans que la capsule de sécurité ne saute) nous avons immédiatement et définitivement arrêté ces essais.

En outre l'analyse des produits de ce début de réaction ne montrait pas d'aldéhyde. Une réaction secondaire restée inconnue devait être la cause des fortes variations de température et pression.

Des essais d'hydrolyse à la pression atmosphérique par l'eau à 100° en présence du réactif de TWITCHELL (32) ont été effectués sur le chloro-1 bromo-1 diméthyl-3,3 butane en milieu acide et en milieu basique. Le réactif de TWITCHELL est un acide naphtalène stéarosulfonique préparé par sulfonation d'un mélange équimoléculaire de naph-

talène et d'acide oléique. C'est un catalyseur d'hydrolyse des graisses et aussi des halogènures. Mais nos essais n'ont pas abouti, les dihalogéno gemminés sont trop stables.

Nous avons alors essayé de passer par le sulfate d'énol correspondant à notre aldéhyde, et on peut théoriquement y arriver à partir du chloro-1 bromo-1 diméthyl-3,3 butane. Le chlorobromo est d'abord traité en solution alcoolique par l'alcoolate de soude en quantités stoechiométriques. On obtient presque quantitativement le chloro-1 diméthyl-3,3 butène-1.



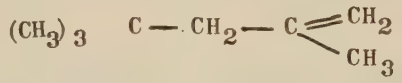
L'halogénoéthylénique est dissout à 0° dans l'acide sulfurique à 100%. On laisse ensuite revenir à température ordinaire à laquelle l'acide chlorhydrique s'élimine du composé d'addition. Malheureusement à ce stade s'effectue également une forte polymérisation du produit. Lorsque le départ d'acide chlorhydrique est terminé, on hydrolyse à 0° en présence d'un excès de carbonate de calcium. Mais la polymérisation est prépondérante et on n'obtient que des traces d'aldéhyde. Nous avons alors arrêté là nos essais sur les dihalogénures.

Nous nous sommes alors orienté dans une autre voie. L'aldéhyde pouvait être atteint par déshydrogénation de l'alcool ou réduction de l'acide.

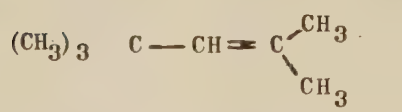
Pour fabriquer ces produits de départ, les méthodes

classiques de synthèse échouent, la fixation d'un groupe tertiobutyle sur une chaine aliphatique se faisant très difficilement, vraisemblablement par empêchement stérique. Ainsi, la synthèse malonique appliquée au bromure de tertiobutyle conduit à 7 % de tertiobutylmalonate d'éthyle (33). L'action de l'oxyde d'éthylène sur le chlorure de tertiobutyl-magnésium ne fournit pas plus de 15 % d'alcool (43), contre 80 % dans le cas du bromure d'éthyl-magnésium (35). D'ailleurs BIRCH (36) signale que le meilleur moyen pour préparer l'alcool est de partir de l'acide en réduisant selon Bouveault et Blanc l'ester éthylique.

Cet acide peut être obtenu, non pas par synthèse, mais par dégradation du diisobutylène, produit commercial peu couteux. Ce diisobutylène, obtenu par dimérisation, en présence d'acide sulfurique, de l'isobutylène, est un mélange de deux isomères :



A (80 %)



B (20 %)

La dégradation de la forme A par oxydation chromique (37) (38) donne la méthylnéopentylcétone avec un rendement acceptable : 40 - 50 %.

Cette cétone est de nouveau dégradée par l'hypobromite de sodium en acide tertiobutylacétique (39). Rendement : 80-90 %.

Nous avons effectué sans difficulté ces opérations sur de grosses quantités (18 moles de diisobutylène) dans un réacteur en acier verré de 22 l. de Pfaudler. Toutefois, la dégradation de la cétone ne nous fournissait que 55 % d'acide après un fractionnement sévère.

Dans une étude de la réaction de ROSENMUND (Organic Reactions) nous avions remarqué que FROSCHL et DANOFF (40) avaient obtenu l'isovaléraldéhyde avec un rendement théorique. La réaction était effectuée en phase gazeuse sur amiante palladiée et sans régulateur alors que la réaction de ROSENMUND est généralement faite en phase liquide (xylène, toluène) avec le palladium déposé sur du sulfate de baryum et affaibli par un régulateur (thioquinanthrène).

Nous avons suivi Froschl et Danoff et obtenu également un rendement quasi quantitatif en aldéhyde. Ceci nécessite des conditions opératoires très strictes, notamment en ce qui concerne la pureté des produits. Le chlorure d'acide doit être exempt de soufre ou de phosphore et c'est pourquoi il a été préparé par réaction de l'acide avec le chlorure de thionyle pur, plus facile à éliminer que les agents chlorurants au phosphore. D'autre part les produits (acide, chlorure d'acide) ont été bien fractionnés sur une bonne colonne.

CONCLUSION

Nous avons ainsi obtenu l'aldéhyde cherché. Préparé par la méthode de Rosenmund, il est d'une pureté remarquable alors que l'aldéhyde obtenu par hydrolyse du dichloro-1-1 diméthyl-3,3 butane n'a jamais pu être parfaitement purifié par distillation (Eb° - 102°-107°), les 1,3 moles de ce distillat ne contenant en réalité que 0,8 moles d'aldéhyde (Eb° - 107° / 760 mm Hg). Le désavantage de la méthode utilisant la réaction de Rosenmund est qu'elle nécessite 4 étapes :

diisobutylène ⟶ méthyl-néopentyl cétone ⟶ acide t.Butylacétique ⟶ chlorure d'acide ⟶ aldéhyde

L'ensemble des opérations est donc très long, mais on peut opérer sur de grosses quantités. Cette méthode est d'autre part recommandable si l'on veut un aldéhyde très pur. Si l'on dispose d'un autoclave en acier verré, l'hydrolyse du dichloro-1-1 diméthyl-3,3 butane par l'eau pure, qui ne nécessite que deux étapes, sera très rapide (un jour pour chacune)

$$(CH_3)_3\ C\ Cl + CH_2{=}CH\ Cl \xrightarrow{Fe\ Cl_3} (CH_2)_3\ C{-}\ CH_2{-}CHCl_2$$

$$(CH_3)_3\ C{-}\ CH_2{-}CH\ Cl_2 + H_2O \longrightarrow (CH_3)_3\ C{-}CH_2{-}HCO + 2H\ Cl$$

On obtient ainsi de petites quantités d'aldéhyde à la fois et il faudra une très bonne colonne pour le rectifier.

Avec un autoclave ordinaire, l'hydrolyse en présence de chaux, telle que nous la décrivons, ne sera valable que si l'on veut une petite quantité d'aldéhyde (de l'ordre de 1/10 mole) rapidement. D'autre part, il sera bon de le purifier par voie chimique.

MODES OPERATOIRES

Chloro-I bromo-I diméthyl-3-3 butane

On dispose de bromure de tertiobutyle distillé sec : Eb° 73°/760. *50g (0,8 mole) de chlorure de vinyle* sont piégés à -80°. *100g (0,73 mole) de bromure de tertiobutyle* sont congelés à -80° dans un gros tube de verre plongeant dans le mélange réfrigérant à -80° et muni d'un doigt réfrigérant également à -80°. (Figure).

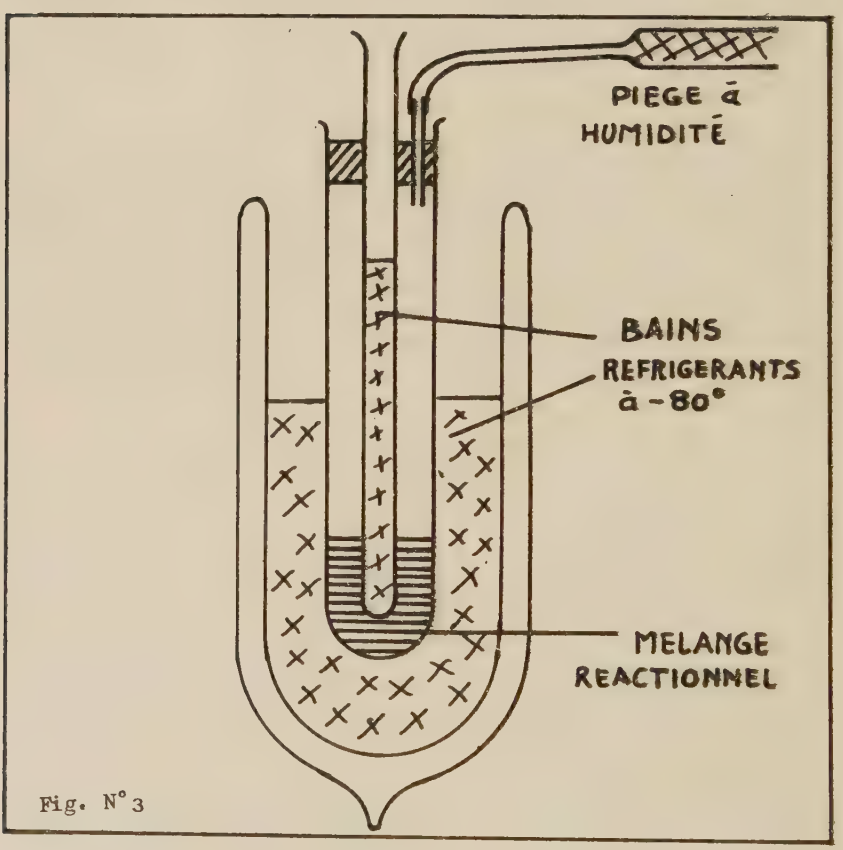


Fig. N°3

Quand le bromure est solide, on verse dessus *5 g de chlorure ferrique* anhydre et immédiatement après les 50g de chlorure de vinyle liquide. Au bout de quelques minutes la réaction démarre en se manifestant par une ébullition du mélange réfrigérant. Après 1/4 d'heure on sort le gros tube du vase Dewar, le tube central suffit à la réfrigération pendant que la réaction se termine.
Au bout de deux heures, le produit est lavé avec une so-

lution diluée de carbonate de soude pour éliminer l'acide bromhydrique présent, puis à l'eau, séché sur carbonate de potassium anhydre et distillé. Eb° = 160°-164° / 760 mm Hg. Rendement = 63 %.

- Note : il est indispensable que le bromure de tertiobutyle soit congelé, sinon il se décompose explosivement au contact du perchlorure de fer en isobutylène et acide bromhydrique.

Dichloro-I-I diméthyl-3-3 butane

1000g d'alcool butylique tertiaire sont ajoutés à *3350 ml d'acide chlorhydrique concentré* (densité 1,19) dans une ampoule à décanter de 5 l. On agite sans arrêt pendant 20 minutes. Puis on décante, lave avec *800 ml de solution de bicarbonate de soude à 5 %* puis avec *800 ml d'eau.* On sèche sur chlorure de calcium, et on distille en présence de carbonate de potassium anhydre.
Eb° = 50°5 / 768 mm Hg. Rendement = 87 % de chlorure de tertiobutyle.

135g (2,16 moles) de chlorure de vinyle sont piégés à -80°. On y ajoute *200g (2,16 moles)* de chlorure de tertiobutyle préalablement refroidi vers -50° et le tout est refroidi à -80°. Quand cette température est atteinte, le mélange est versé dans un vase à réaction Sovirel de 500 ml tenant sous 25 kg de pression. (figure). On ajoute alors

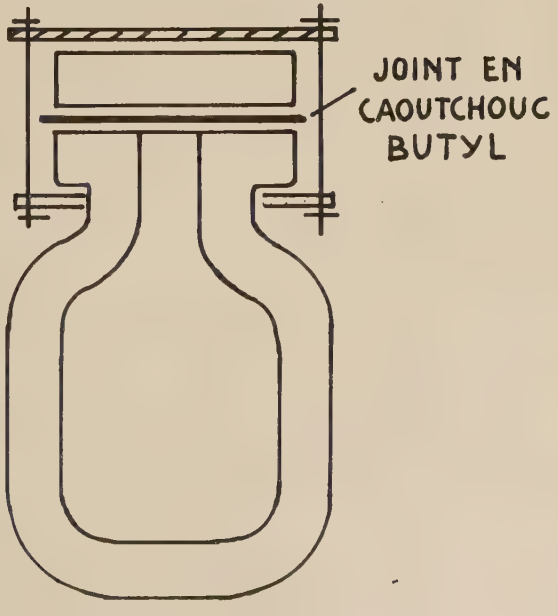


Fig. N°4

20g de chlorure ferrique anhydre et on ferme le plus rapidement possible. Le vase à réaction est placé dans un étui de protection en plaque de cuivre de 2 mm et le tout mis sur un agitateur mécanique pendant 5 heures. Au produit obtenu est additionné un litre d'eau et on distille à la vapeur. Après décantation de la couche organique et séchage sur sulfate de soude anhydre, on distille en présence de carbonate de potassium anhydre. Eb° = 145-146° sous 760 mm Hg. Rendement 57 %, (80 % avant distillation).

Hydrolyse du chloro-I bromo-I diméthyl-3-3 butane

100g, soit 1/2 mole, du dihalogénure sont placés avec *500 ml de potasse à 10 %* dans un autoclave en acier inoxydable Prolabo de 750 ml, à agitateur rotatif. On chauffe à 240° et on maintient cette température pendant 5 h. Après refroidissement on décante la couche organique, la sèche et la distille.

On obtient 10g d'aldéhyde très impur. Eb° = 100-110°. Rendement = 20 %.

Hydrolyse du dichloro-I-I diméthyl-3-3 butane

155g du dichlorure, soit 1 mole, sont placés avec 400 ml d'eau et 56g de chaux dans l'autoclave. On chauffe à 300° et on maintient cette température pendant 5 h (pression = 95 kg). Après refroidissement, on filtre sous vide pour séparer les solides devenus entièrement noirs. La phase liquide est décantée et la couche organique séchée et distillée. Eb° = 100-115°.
Rendement moyen = 20 %.

Oxydation du diisobutylène en méthyl-néopentylcétone

On opère dans un réacteur de Pfaudler de 22 l en acier verré muni d'un agitateur rotatif central, d'une gaine thermométrique, et de deux tubulures latérales pour un réfrigérant et une ampoule à brome. L'appareil est refroidi ou chauffé par une circulation de pétrole (0 à -25°) ou par une circulation d'huile (20° à 250°).

Opération sur 18 moles de diisobutylène.

2200g de diisobutylène sont placés dans le réacteur avec *7160g de Bichromate de soude* technique et *4000 ml d'eau.*
Après dissolution, on ajoute par l'ampoule à brome et en un goutte à goutte très lent, *9400 g d'acide sulfurique à 66° Baumé.* L'addition de l'acide doit se faire de telle

sorte que la température du mélange réactionnel se maintienne d'elle-même entre 28° et 30°. Au cas où l'on dépasserait 30°, la circulation de pétrole à température ordinaire est mise en route de façon à ramener la température vers 28° et l'addition de l'acide sulfurique est ralentie. La principale difficulté provient de l'ampoule à brome. Nous nous sommes servi d'une ampoule à brome ordinaire de 300 ml que l'on remplissait tous les matins et tous les soirs. Mais avec une telle ampoule, le débit varie notablement suivant la hauteur du liquide au-dessus de la clef du robinet. On aurait donc intérêt à utiliser une ampoule à brome à débit constant, ce qui permettrait de relâcher la surveillance de l'appareil. L'addition de l'acide dure de 8 à 10 jours. On laisse encore tourner un jour et une nuit, puis on dilue le tout avec 10 l. d'eau chaude et on entraine à la vapeur.

On obtient ainsi 1607g de produit brut. R.HEILMANN et al. distillaient ce produit et extrayaient les acides organiques des queues de distillation. Nous avons préféré laver la totalité du produit avec 1 l. de soude à 10 %. Après lavage à l'eau et séchage sur chlorure de calcium, on distille sur une colonne à remplissage d'anneaux Dixon en acier inoxydable correspondant à 23 plateaux théoriques. On obtient 708g, soit 6,2 moles de méthylnéopentyl cétone. Eb° = 126°3 / 760 mm Hg. Rt = 43 %. Le rendement est calculé par rapport à la quantité de diisobutylène (80 %) pouvant donner cette cétone.

La solution de soude de lavage est acidifiée. On récupère les acides organiques qui relarguent (220 g) d'où l'on peut tirer par distillation sur une bonne colonne 130 g d'acide pivalique qui doivent provenir de l'oxydation de la forme B du diisobutylène.

Dégradation de la méthyl-néopentylcétone en acide tertiobutylacétique.

Opération sur 8 moles de cétone.

5300 g de glace finement pilée sont placés dans l'appareil de Pfaudler. On y ajoute une solution de *2800 g de soude* en pastilles dans *10700 g d'eau* glacée. Le tout est agité. La température de la solution est maintenue entre -8 et -10° par la circulation extérieure du pétrole à -12° (température régulée). On ajoute alors par l'ampoule à brome *1280 ml de brome* goutte à goutte. Cette addition dure 10 heures. Aussitôt après, *912 g de méthyl-néopentyl-*

cétone sont ajouté en un goutte à goutte rapide : durée = 2 heures. On arrête alors le compresseur servant à refroidir le pétrole, tout en laissant circuler celui-ci de façon que la température revienne lentement à la température ambiante. On laisse tourner 4 jours et 4 nuits à cette température, puis après vidange du pétrole, on commence à chauffer doucement grâce à la circulation d'huile jusqu'à atteindre 80°. A cette température, le bromoforme reflue légèrement, entrainant un peu de cétone tribromée qui cristallise dans le réfrigérant. On laisse ainsi une journée et une nuit, puis on chauffe plus vivement par la circulation d'huile à 120°. On entraine alors à la vapeur, sans arrêter l'agitation, le bromoforme et le tétrabromure de carbone formés. Il y a en même temps dégagement d'un peu de produit lacrymogène (vraisemblablement des cétones bromées). On laisse ensuite refroidir et on ajoute à la température ordinaire 3200 ml d'acide sulfurique concentré. L'addition doit être lente (durée = 24 h) et se faire par un plongeant arrivant sous la surface du liquide. Une fois cette addition terminée, une prise d'essai montre que l'acide relargue et qu'il n'y a plus de brome. L'acide est alors entrainé à la vapeur. Il passe très vite et relargue à la surface. Mais à la fin l'entrainement devient beaucoup plus lent et une partie du produit obtenu à ce moment-là est plus lourd que l'eau et lacrymogène.

Ce produit secondaire, après 4 recristallisations dans l'essence légère (F° = 93°5 au banc de KOFFLER), une cryoscopie dans le benzène (masse moléculaire de l'ordre de 345) et un spectre infra-rouge, s'est avéré être du tétrabromure de carbone. Très lourd, il n'avait été entrainé que partiellement avec le bromoforme hors du milieu basique. Il était rendu lacrymogène par des traces de produit bromé qui n'ont pas été identifiées.

L'acide pouvant contenir ces produits secondaires, il était nécessaire de le purifier. La totalité du produit obtenu à l'entrainement à la vapeur a donc été traité à 0° par 10 moles de soude 5N. La solution obtenue est extraite 2 fois avec 1 l d'éther. On réacidifie ensuite à 0° par 6 moles d'acide sulfurique en solution à 25 %. L'acide organique est décanté, les eaux extraites à l'éther. La solution éthérée et l'acide sont réunis et on séche sur sulfate de soude anhydre. Il ne faut pas sécher sur le chlorure de calcium commercial qui contient

de la chaux, sinon une grosse partie de l'acide serait fixée. On obtient finalement avant distillation 808 g d'acide. Rendement = 87 %.

Ce produit a été fractionné sur une colonne de 15 plateaux théoriques à remplissage d'anneaux pyrex. On obtient 512 g d'acide tertiobutylacétique. Eb° = 126-127° / 100 mm Hg. Rendement = 55 %.

Chlorure de l'acide tertiobutylacétique

L'acide tertiobutylacétique est transformé en son chlorure par le chlorure de thionyle selon une méthode classique (Organic Syntheses I).

Dans un ballon de 1 lit. à trois tubulures rôdées, placé sur un chauffe-ballon, et muni d'un bon agitateur, d'une ampoule à brome et d'un gros réfrigérant à hélice froide, on place *620 g, soit 375 ml, (5,2 moles) de chlorure de thionyle.* Celui-ci est maintenu à 45° pendant que l'on ajoute *l'acide (512 g, soit 4,4 moles)* goutte à goutte par l'ampoule à brome. On laisse refluer ensuite 4 heures et on distille, prenant le chlorure d'acide entre 128 et 131°. Les têtes et queues de distillation sont alors réunies pour un nouveau reflux après lequel on distille de la même manière. L'ensemble du chlorure d'acide est fractionné. Eb° = 131°5 / 760 mm Hg. Rendement = 82 %.

Réduction du chlorure de l'acide tertiobutylacétique en aldéhyde par la méthode de ROSENMUND

L'appareil en verre pyrex est entièrement assemblé à l'aide de rodages coniques ou sphériques. Le tube à catalyse, de 75 cm de long est réchauffé par un four de 60 cm, d'une résistance de 20 ohms. On obtient 250° en son milieu sous 45 volts. Trois couples fer-constantan sont placés respectivement à l'entrée au milieu et à la sortie du four. Ils sont reliés à un galvanomètre gradué directement en degrés, par l'intermédiaire d'un commutateur à quatre directions.

Les 20 premiers centimètres du tube à catalyse sont constitués par un remplissage inerte d'anneaux pyrex de 5 mm de diamètre pour que les gaz se mettent en température à leur contact. Ensuite les 35 cm suivants sont occupés par la masse catalytique formée d'un mélange d'anneaux pyrex de 5 mm et d'amiante palladiée Prolabo à 10 % (15g). L'amiante palladiée doit d'abord être détassée, puis bien mélangée aux anneaux pour éviter une trop grande

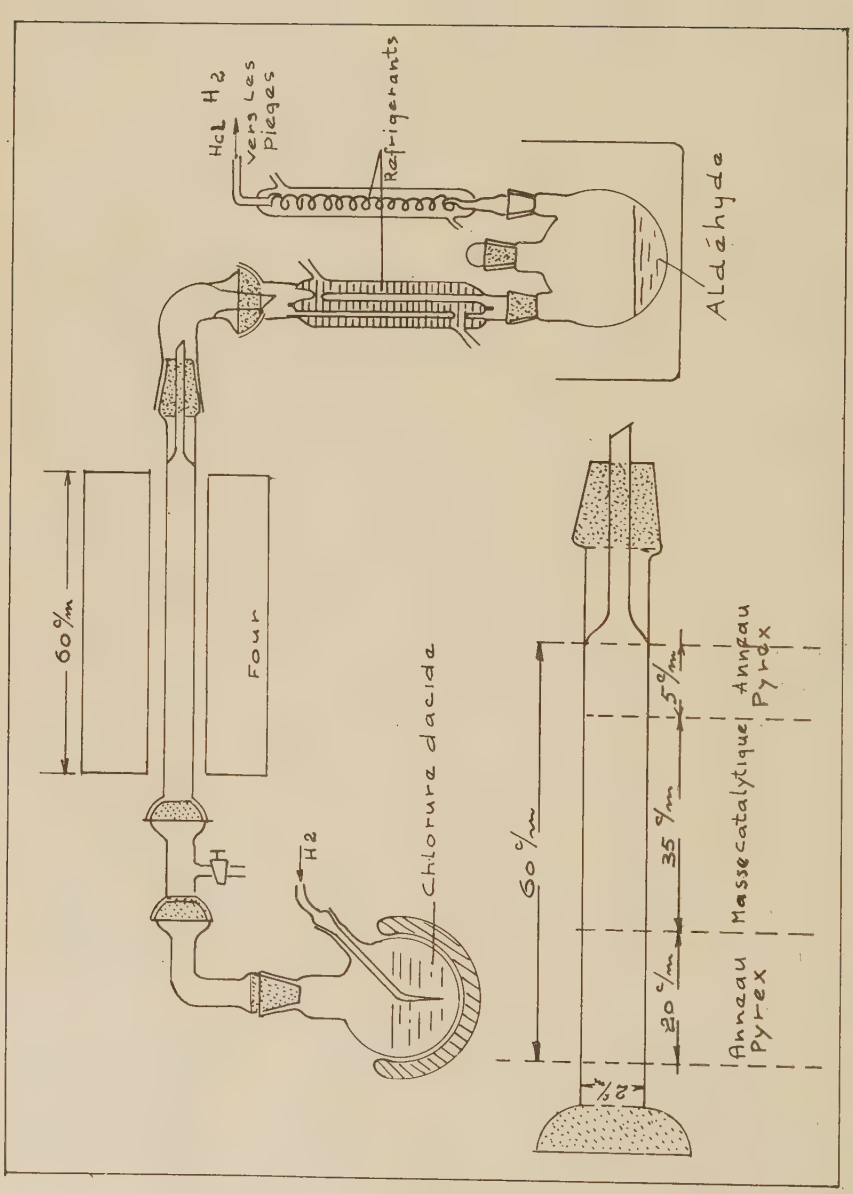


Fig.N°5 - Appareil pour la réduction de Rosenmund en phase gazeuse

perte de charge dans le tube à catalyse. La fin de ce tube est encore constituée d'un remplissage en anneaux pyrex (Figure).

On utilise l'hydrogène commercial ordinaire séché par barbotage dans de l'acide sulfurique concentré. Il arrive au fond du ballon contenant le chlorure d'acide, ce ballon étant placé sur un chauffe-ballon.

A la sortie du four les gaz sont refroidis par un condenseur à double paroi froide, débouchant dans le ballon récepteur à la sortie duquel se trouve un nouveau condenseur à hélice de gaz. A la sortie de celui-ci, les gaz passent dans différents pièges : un piège à froid (-80°) pour capter l'aldéhyde entrainé, un bulleur à acide sulfurique, un bulleur à soude diluée. Chaque piège est évidemment protégé par une fiole de garde. L'hydrogène en excès est envoyé dans la hotte.

Enfin, une soupape à mercure est nécessaire au cas où le système se boucherait en un endroit quelconque. Cette soupape débouche dans un piège à froid.

Avant la mise en route, l'ensemble est purgé longtemps à l'azote, puis à l'hydrogène par la tubulure d'arrivée de l'hydrogène mais sans plongeant. Le four est ensuite mis en température. Celle-ci doit être en tous points du four inférieure à 280°. Elle est controlée régulièrement grâce aux couples thermoélectriques. Nous avions 200° à l'entrée du four, 240-250° au milieu, et 200° à la sortie. Le chlorure d'acide est alors chauffé vers 80-90° et on y fait barboter l'hydrogène. Dans la phase gazeuse obtenue, le rapport moléculaire hydrogène-chlorure d'acide ne doit pas être inférieur à 10.

Il faut prendre garde qu'aucun piège ne se bouche, en particulier le piège à froid qui capte l'aldéhyde sous forme de trimère solide. Le mélange trimère-monomère est déjà visqueux à -15°. Le piège à soude peut être également obturé par un bouchon de chlorure de sodium.

Quand tout le chlorure d'acide a réagi, l'appareil est purgé à l'azote et on arrête tout chauffage.

L'aldéhyde recueilli dans le ballon récepteur et dans le piège à froid est lavé avec une suspension dans l'eau de carbonate de calcium. Après décantation, on extrait la couche aqueuse à l'éther. La solution éthérée et l'aldéhyde réunis sont séchés et distillés. Eb° = 107°/760 mm Hg. Rendement = 95 %.

ALDEHYDES α BROMES

Pour la synthèse de nos alkyl-5 et dialkyl-2,5 thiazoles, nous avons dû préparer les quatre aldéhydes α bromés suivants :

α bromopropanal : $CH_3 - CHBr - CHO$

α bromobutanal : $CH_3 - CH_2 - CHBr - CHO$

α bromoisovaléraldéhyde : $(CH_3)_2 - CH - CHBr - CHO$

α bromodiméthyl-3,3 butanal : $(CH_3)_3 C - CHBr - CHO$

Bien que plusieurs méthodes de bromuration aient été mises au point assez récemment, cette préparation reste une opération délicate, dès que l'on opère sur des quantités importantes de produit, ce qui était notre cas.

Chacun de ces aldéhydes α bromés entre dans la synthèse de cinq thiazoles différents. Etant donné que nous désirions obtenir environ 2 moles de thiazoles et étant donnés les rendements de la cyclisation, c'est environ 30 moles de chaque aldéhyde α bromé que nous devions préparer.

Mécanisme de la bromuration

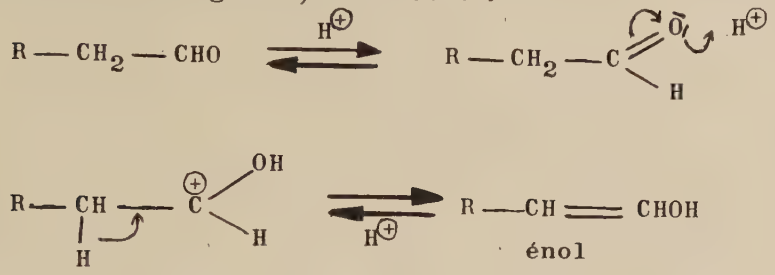
Ce mécanisme est déduit d'observations d'ordre cinétique sur l'halogénation des cétones (41) (42). On sait que celle-ci est catalysée par les acides et les bases. Ainsi on observe en catalyse acide (42) que la vitesse d'halogénation est :

- proportionnelle à la concentration en cétone
- proportionnelle à la concentration en ions H^+
- indépendante de la concentration de l'halogène quel qu'il soit, sauf si la concentration en ions H^+ est très élevée.

On en a déduit que l'addition de l'halogène se fait sur la forme énolique.

L'énolisation, réaction lente, impose sa vitesse à la réaction, l'addition de l'halogène sur l'énol étant pres-

que instantanée. En transposant ce mécanisme aux aldéhydes, ce qui semble légitime, on obtient :



le brome s'additionne ensuite sur l'énol.

Mais dans le cas des aldéhydes, un autre équilibre, dont l'importance est souvent prépondérante, intervient : l'équilibre monomère - trimère.

Trimérisation des aldéhydes

Les aldéhydes aliphatiques purs sont très sensibles à la moindre trace d'ions acides, se transformant en polymères cycliques :

trimère, appelé aussi paraldéhyde
tétramère, appelé aussi métaldéhyde.

Dans le cas de l'acétaldéhyde, ces composés sont bien connus.
Le paraacétaldéhyde s'obtient à température ordinaire, le métaacétaldéhyde entre $-10°$ et $-20°$.

Les homologues ne donnent presqu'exclusivement que le trimère, même à basse température. Ces trimères sont tous connus pour les aldéhydes à chaine droite jusqu'en C_{18}. (C'est LE SUEUR (43) qui a isolé les trimères des aldéhydes gras de C_{13} à C_{18}.)

Malgré cela, la littérature sur ces composés reste très limitée et très ancienne. Leur étude se bornait à une caractérisation : points d'ébullition ou de fusion et masse moléculaire. Il eût été intéressant de connaitre les différentes valeurs de l'équilibre à diverses températures et les vitesses de détrimérisation en fonction de la température et de la concentration des ions H^+. On sait, pour l'acétaldéhyde, que l'équilibre à température ordinaire correspond à 95 % de trimère. Du point de vue qualitatif on observe que :

- la trimérisation est une réaction très exothermi-

que (explosive même dans le cas d'une grosse quantité d'acétaldéhyde monomère non diluée).

- l'équilibre est donc fortement déplacé vers la forme trimère, et cela d'autant plus que la température est plus basse.

- la trimérisation s'effectue avec une forte augmentation de l'indice et de la densité.

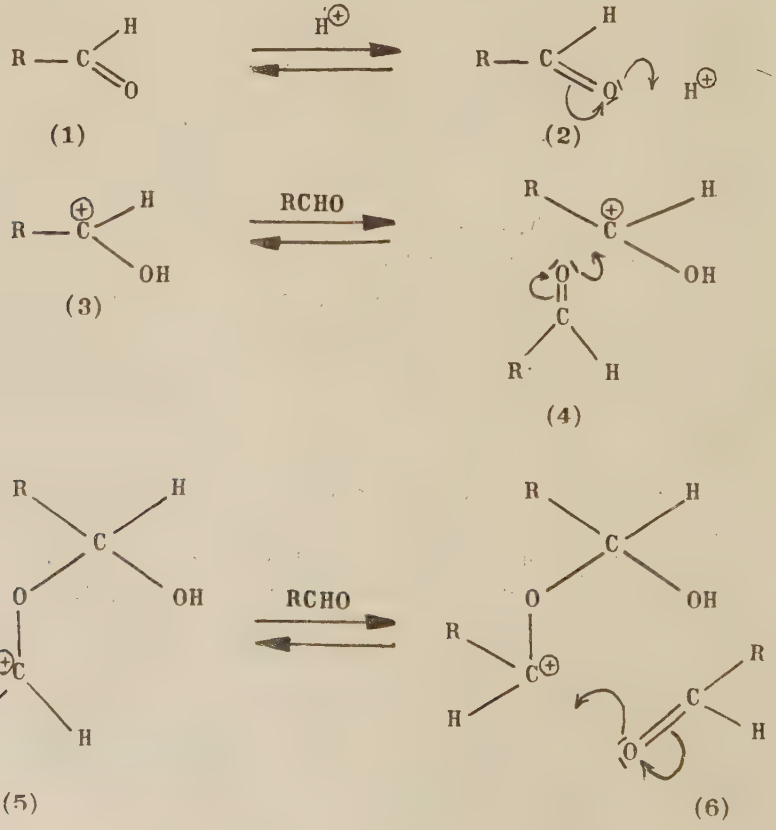
- l'équilibre est d'autant plus déplacé vers le trimère que l'aldéhyde a une chaine carbonée plus courte.

- la trimérisation est une réaction très rapide avec ces aldéhydes à courte chaine.

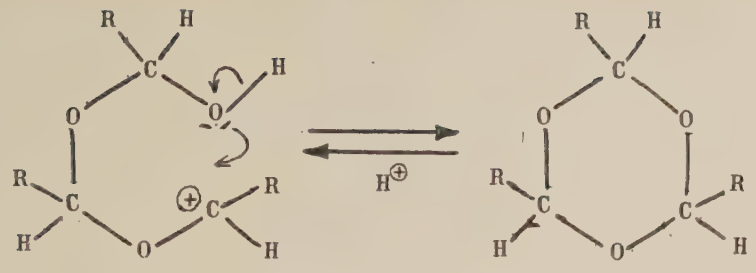
- l'aldéhyde α bromé se trimérise beaucoup plus lentement.

Malgre cela, les trimères de ces aldéhydes α bromés sont très stables.

Le mécanisme probable de la trimérisation est exposé par NOLLER (Chemistry of Organic compounds . Saunders, 2 ° édition, 1957) :

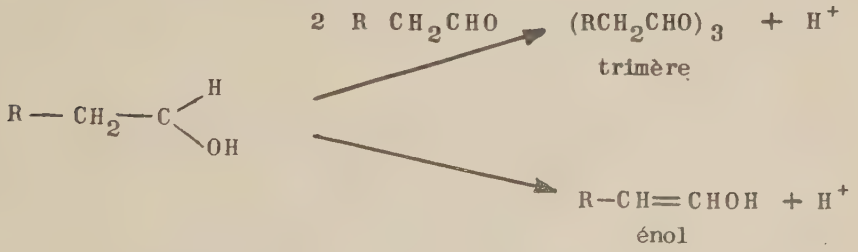


(1) (2) (3) (4) (5) (6)



(7) (8)

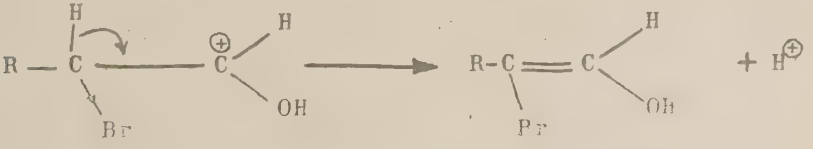
On remarquera : que le premier stade de la trimérisation aboutissant au carbocation (3), est identique à celui de la formation de l'énol:



Ce mécanisme explique bien la rapidité avec laquelle se forme le trimère, dans le cas de l'aldéhyde pur et en présence de suffisamment d'ions H^+, les carbocations formés (3) et (5) pouvant réagir immédiatement sur les molécules d'aldéhyde environnantes.

Mais il faut supposer que cette réaction se fait préférentiellement à un réarrangement en énol par perte d'un proton en α, ce qui nécessite une certaine stabilité du carbocation.

Dans le cas d'un aldéhyde α bromé, l'effet inductif attractif du brome, doit rendre le carbocation plus instable, donc désavantager la trimérisation au profit de l'énolisation :



ce qui pourrait expliquer la formation plus lente des trimères d'aldéhydes α bromés.

Nous avons préparé les parapropanal et parabutanal :

- Parapropanal : Eb° = 46-47° / 2 mm Hg

d_4^{25} = 0,9383

n_D^{25} = 1,4146

R.M. = 46,46

$R.M._{(calculée)}$ = 46,49

- Parabutanal Eb° = 68-69° / 1,5 mm Hg

d_4^{25} = 0,9133

n_D^{25} = 1,4237

R.M. = 60,51

R.M.(calculée) = 60,34

Pour les réfractions moléculaires, nous avons pris l'incrément de l'oxygène correspondant aux éthers : 1,643. La forte différence de cet incrément avec celui de l'oxygène du carbonyle (2,211) et le très bon accord entre les réfractions moléculaires mesurées et calculées montre bien la nature des trimères.

Ces produits ne possèdent plus aucune des propriétés des aldéhydes. En particulier, ils n'ont qu'une faible odeur éthérée et n'absorbent pas le brome pur, même à température ordinaire.

Sur ces deux paraldéhydes, nous avons pu suivre la détrimérisation grâce au réactif de TROZZOLO et LIEBER (44). Ce réactif est une solution dans l'alcool d'hydroxylamine libre, environ 0,09 N, contenant du bleu de bromophénol comme indicateur. On dose en retour, l'hydroxylamine en excès par l'acide chlorhydrique N/20. Les trimères étant peu sensibles à un milieu basique, ce réactif s'est

avéré excellent pour suivre la détrimérisation. Nous donnons deux exemples des essais effectués (Fig. N°S 6 et 7).

Ces essais auraient pu être des préliminaires à une cinétique de détrimérisation et ils montrent que cette étude est possible. Nous ne pouvions, quant à nous, entreprendre un tel travail, notre temps devant être consacré aux thiazoles. Nous pouvions cependant observer :

- qu'à 20°, l'équilibre est fortement déplacé vers le trimère :

95 % avec le propanal
92 % avec le butanal

- que la stabilité de ces derniers augmente considérablement quand la température s'abaisse.

Cela suffisait pour nous montrer que c'est la trimérisation qui était responsable de la très faible vitesse de la bromuration directe par le brome, à basse température.

Différentes méthodes de bromuration

Jusqu'en 1927, on bromait le trimère directement par le brome, avec ou sans solvant (45 à 48). On obtient ainsi un mélange de trimère di- et tri-bromé. La détrimérisation par la chaleur nécessite une forte température, de l'ordre de 200° et le produit carbonise presque totalement. En 1927, DWORZAK (48) parvenait à détrimériser par acétalisation et obtenait 30 % d'acétal.

En 1927, KIRRMANN (49) donne une première méthode gérale de bromuration indirecte, par l'intermédiaire du dibromotrichlorure de phosphore sur les acétals. La désacétalisation des premiers termes (C_3 et C_4) est malheureusement difficile et le rendement faible dans ce cas. Mais pour la première fois, six aldéhydes α bromés de C_3 à C_7, dont les bromopropanal, bromobutanal et bromoisovaléaldéhyde sont obtenus monomères, purs et caractérisés.

En 1944, BEDOUKIAN (50) trouve une nouvelle méthode de bromuration indirecte, par action du brome sur l'acétate d'énol :

$$R{-}CH_2{-}CHO \xrightarrow[\text{acétate de potassium}]{(CH_3CO)_2\,O} R - CH{=}CH{-}O{-}COCH_3$$

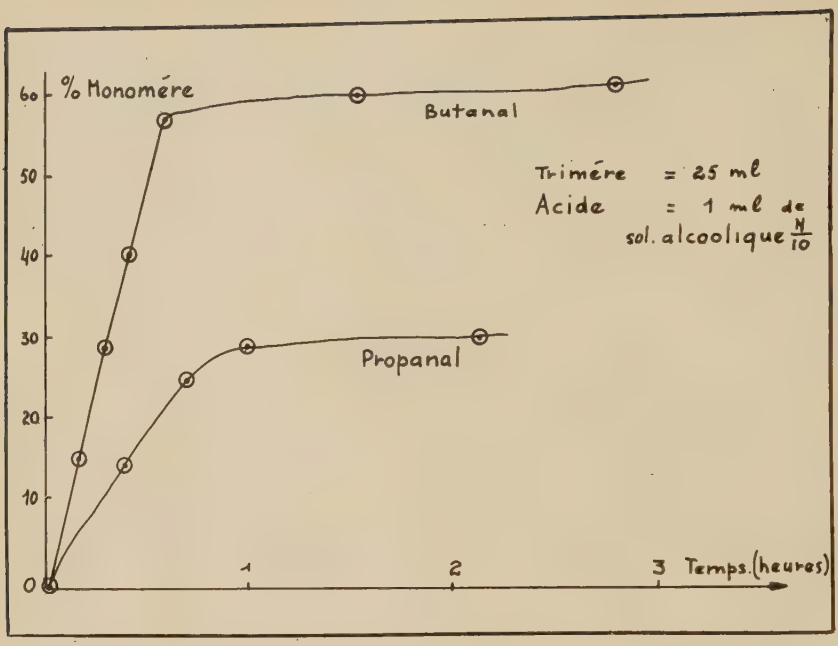


Fig.N°6 - Détrimerisation des propanal et butanal à 90°C

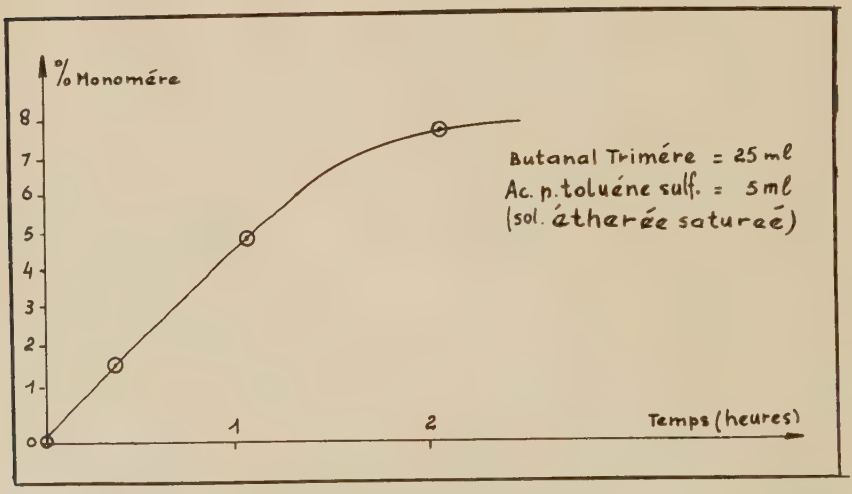


Fig.N°7 - Détrimerisation du butanal à 20°C

$$R - CH{=}CH-O-CO\,CH_3 \xrightarrow[\text{dans } CCl_4]{Br_2} R - CHBr - CHBr - OCOCH_3$$

$$R - CHBr - CHBr - OCOCH_3 \xrightarrow{CH_3OH} R - CHBr - CH\,(OCH_3)_2$$

$$R - CHBr - CH\,(OCH_3)_2 \xrightarrow{H_2O\ ,\ HCl} R - CHBr - CHO$$

Par cette méthode, l'addition du brome est évidemment rapide et on ne peut avoir d'aldéhyde dibromé. Mais elle nécessite quatre étapes, sans éviter la désacétalisation, et ne peut donc être valable pour les premiers termes.

En 1952, YANOVSKAYA et TERENT'VEV (51) bromент les aldéhydes dans l'éther, par le dibromure de dioxanne. Ils donnent des rendements excellents (50 à 90 %) mais n'opèrent que sur des quantités de l'ordre du 1/10 de mole.

Enfin, en 1957, RIEHL (52) brome directement les aldéhydes par le brome, à basse température (-20°), et dans le chlorure de méthylène. Cet excellent solvant des aldéhydes avait déjà été utilisé pour leur chloruration avec le chlorure de sulfuryle par ASH - STEVENS (53).

La préparation du trimère et sa bromuration ne posent aucune difficulté, mais il nous fut impossible de synthétiser les thiazoles à partir de cette forme de l'aldéhyde α bromé. Nous avons donc essayé la bromuration des aldéhydes monomères, suivant les méthodes les plus récentes.

Cette opération est délicate, dès qu'elle fait intervenir des quantités importantes de produits, en particulier dans le cas des premiers termes (butanal et surtout propanal). En effet, plus la chaine carbonée est courte, plus l'aldéhyde α bromé monomère est réactif et plus stables sont les trimères, acétals, hydrates, halohydrates.

Il en résulte que la bromuration fournit un produit brut instable : une température élevée le décompose brutalement avec départ de torrents d'acide bromhydrique et résinification. A basse température et dans le cas du bromopropanal, il se trimérise en moins d'une journée.

Bromuration directe par le brome

Nous avons effectué la bromuration selon RIEHL (52) : à l'aldéhyde dissous dans le chlorure de méthylène (100 ml par mole) on ajoute goutte à goutte et à -20°, une solution de brome dans le chlorure de méthylène (40 ml par mole). L'acide bromhydrique est ensuite chassé à reflux du chlorure de méthylène.

Nos essais ont malheureusement porté surtout sur le propanal, ce qui présente les difficultés majeures :

- grande réactivité du monomère, d'où une décomposition facile quand le produit est impur.

- grande stabilité du trimère, et quasi-impossibilité de la détrimériser par la suite.

- hydrate et halohydrate assez stables, ce qui rend la désacidification et surtout la déshydratation plus difficiles.

Nous avons fait les remarques suivantes :

- la trimérisation est inévitable, elle se manifeste si l'on part de l'aldéhyde monomère, par un échauffement anormalement fort au début de la bromuration.

- Il en résulte qu'à -20°, la bromuration est extrêmement lente, surtout dans le cas du propanal.

- Si l'on opère à température plus élevée, on obtient une forte proportion de produits dibromés. Ces produits sont plus instables et se décomposent plus facilement avec perte d'acide bromhydrique.

Nous avons donc conduit la réaction de la manière suivante :
On règle la température de façon que la vitesse d'addition du brome reste constante, une fois la réaction induite à la température ordinaire, la température doit alors décroitre de 0° au début, à -20° lorsqu'on a ajouté les 2/5 du brome. A ce moment-là on doit réchauffer progressivement jusqu'à 0° pour une addition des 9/10 du brome total.

La désacidification par chauffage à reflux du chlorure de méthylène ne permet pas d'éliminer entièrement l'acide bromhydrique. Pour terminer cette opération, on peut employer du carbonate de calcium. Le bromure de calcium formé fixe l'eau de la réaction et le milieu reste suffisamment anhydre.

- Après distillation du solvant, il est impératif de distiller le produit brut immédiatement et sous pression réduite (20 mm Hg). La rectification est ensuite effectuée sur une bonne colonne, sans risque de décomposition.

Dans le cas du propanal, on obtient à la première distillation un rendement de 50 à 60 %. La rectification ne fournit que 25 à 35 % de produit pur.

Bromuration par le dibromure de dioxanne

$$R - CH_2 - CHO + C_4H_8O_2, Br_2 \longrightarrow R\text{-}CHBr\text{-}CHO + HBr + C_4H_8O_2$$

YANOVSKAYA et TERENT 'VEV (51) ont utilisé le dibromure de dioxanne pour bromer les aldéhydes dont le propanal, le butanal et l'isovaléraldéhyde. Ils opèrent en solution dans l'éther (250 ml/mole) et à la température de 5 à 10°, sur 1/10 de mole d'aldéhyde.

Le dibromure de dioxanne a été préparé pour la première fois par FAVORSKI (54). C'est un solide jaune (Fusion - 61°) qui se décompose facilement. On le conserve à froid (-20°) en flacon bien bouché. BILLIMORIA et MAC LAGAN (55) puis YANOVSKAYA et TERENT'VEV (51) donnent sa préparation qui se résume à une simple addition de brome dans le dioxanne. On peut en préparer facilement plusieurs kilogs à la fois.

Il présente l'avantage dans la bromuration des aldéhydes, de ne pas donner de produits dibromés, même à température assez élevée (0° à 5°), d'où une grande vitesse de réaction. A ce sujet nous avons fait un essai significatif :

nous avons bromé 4 moles d'isovaléraldéhyde par 1 kilog de dibromure de dioxanne dans l'éther (250 ml/mole) en mettant en présence la totalité des deux produits d'un seul coup : température extérieure -20°. La réaction démarre au bout d'un quart d'heure et se termine en une demi-heure, la température du milieu réactionnel n'ayant pas dépassé 5°. Nous n'avons pas obtenu de produit dibromé. Le rendement est excellent - 70 %.

Sur 15 moles, l'échange de chaleur est insuffisant, la température monte jusqu'à 40° et on obtient alors des

dibromés, sans doute dus au brome provenant d'une décomposition partielle du dibromure de dioxanne. Sur de telles quantités, nous avons donc opéré comme YANOVSKAYA et TERENT'VEV en ajoutant le dibromure de dioxanne par petites portions. Néanmoins la bromuration reste très rapide.

L'inconvénient de cet agent bromurant est qu'il introduit du dioxanne. Celui-ci est éliminé partiellement par lavage à l'eau, mais le solvant de bromuration en retient toujours une forte proportion. Il s'élimine facilement par rectification, sauf dans le cas du propanal (points d'ébullition trop proches).

Nous avons avantageusement remplacé l'éther qu'utilisent YANOVSKAYA et TERENT'VEV par le chlorure de méthylène. Ce dernier est plus facile à déshydrater (azéotropie) et ne présente aucun danger d'inflammation, ce qui est important dans la manipulation de forts volumes de ces solvants.

La désacidification a été effectuée par une solution de carbonate de soude à froid.

Dans le cas du propanal, on peut remplacer cette solution par du carbonate de calcium, ce qui donne un produit brut plus stable.

La déshydratation se fait à partir de la solution dans le chlorure de méthylène, d'abord par le sulfate de soude anhydre, puis tout une nuit sur chlorure de calcium. Ce procédé est en défaut dans le cas du bromopropanal dont l'hydrate doit être suffisamment stable pour fixer un peu d'eau. Dans ce cas on a pu obtenir un produit anhydre, par séchage en phase gazeuse sur une colonne de chlorure de calcium chauffé à 70°.

Le fait d'opérer sur des quantités égales ou supérieures à 10 moles d'aldéhyde, oblige à observer les conditions suivantes, qui sont principalement subordonnées à l'instabilité d'une grande masse d'aldéhyde α bromé brut, donc impur :

l'ensemble des opérations dure trois jours :

1° - Bromuration. Désacidification. Lavage. Séchage.

On conserve alors l'aldéhyde α bromé une nuit en so-

lution dans le chlorure de méthylène où il ne s'altère pas ou peu.

2° - Distillation du solvant, suivie d'une distillation rapide de l'aldéhyde α bromé brut sous pression réduite (20 mm Hg).

On obtient un liquide incolore : mélange de dioxanne et d'aldéhyde α bromé, qui se conserve également bien.

3° - Rectification sous vide.

En conclusion, nous avons pu réaliser la bromuration en α des aldéhydes, sur des quantités très importantes, grâce à l'emploi du dibromure de dioxanne. Les difficultés d'ordre technique et dues à la manipulation de grandes masses de ces produits assez instables ont été aplanies. Cependant dans le cas du bromopropanal, cette préparation donne un produit contenant un peu de dioxanne, ce qui ne gêne pas dans la synthèse des thiazoles. Mais pour l'obtention d'un produit pur, la bromuration directe par le brome selon RIEHL (52) est préférable.

MODES OPERATOIRES

Chlorure de méthylène

Le chlorure de méthylène du commerce est séché sur chlorure de calcium puis distillé. Les dernières traces d'eau sont éliminées par azéotropie (Eb° = 38°). Ensuite, le solvant passe pur. Eb° = 40° / 760 mm Hg.

Dibromure de dioxanne

On opère sous une hotte, masqué et ganté. Dans un bécher de 4 l , refroidi extérieurement par de la glace, on place *1000 g, soit 980 ml (5,68 moles) de dioxanne.*

On ajoute alors assez rapidement *1980 g (quantité théorique : 1820 g) de brome,* soit 665 ml, en agitant. La réaction est exothermique. On précipite alors le mélange encore chaud et liquide (70°) dans 4 l d'eau et de glace pilée en agitant fortement. Le produit précipite sous forme de petits cristaux jaunes. Il est essoré. Rendement=95%.

Afin de l'obtenir parfaitement sec, on peut le laver sur buchner, avec un peu de méthanol glacé, puis d'éther également froid. Le rendement s'abaisse alors vers 85-90%.

Le dibromure de dioxanne doit être conservé en flacons très étanches et au réfrigérateur (-20° si possible).

Aldéhydes α bromés

Opération sur 12 moles.

On utilise un ballon de 10 l. à trois tubulures rodées, muni d'un agitateur efficace, d'un thermomètre à alcool et d'une tubulure - entonnoir pour l'admission de solide.

On y place *3000 ml de chlorure de méthylène pur et anhydre,* puis *12 moles d'aldéhyde* fraichement distillé et anhydre.

On ajoute à température ordinaire une petite portion de dibromure de dioxanne pour induire la réaction. Il y a décoloration immédiate, suivie d'un fort dégagement de chaleur, dû à la trimérisation partielle de l'aldéhyde. On refroidit alors par un mélange glace - sel donnant -15 à -20°. Le reste du dibromure, *(au total 3000g)* est additionné par petites portions de façon à maintenir une température de -5 à 0°. Cette addition dure environ 3 heures. On laisse alors le mélange réactionnel sous azote en remplaçant la tubulure - entonnoir par une arrivée d'azote et le thermomètre par un réfrigérant à reflux.

L'arrivée d'azote est ensuite remplacée par une ampoule à brome et on ajoute une solution de 630 g de carbonate de soude dans 3500 ml d'eau. Cette addition est assez rapide : 2 heures. On laisse l'agitation encore une heure environ, puis on décante la couche organique, la lave à l'eau pure et la sèche une première fois sur sulfate de soude anhydre. On abandonne alors toute la nuit sur un desséchant. Le lendemain, on chasse le solvant par distillation sur une colonne à remplissage. Un thermomètre, donnant la température du liquide dans le pot de distillation est nécessaire. Dès que ce liquide atteint une température de 65°, on réduit le chauffage et on commence à distiller sous léger vide jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de solvant. Cette élimination du solvant dure de 5 à 6 heures. Le produit brut est alors distillé immédiatement sous le vide de la trompe à eau. Cette distillation doit être rapide. On obtient un liquide incolore que l'on rectifie le lendemain sur une bonne colonne (15 plateaux) à vide régulé. Les têtes sont en majeure partie du dioxanne. L'aldéhyde α bromé distille pur sur 1/10 de degré.

α bromobutanal = Eb° : 72°,5 / 100 mm Hg
62°,0 / 65 mm Hg

Rendement = 59 %

α bromoisovaléraldéhyde Eb° : 85°,5 / 100 mm Hg
75°,8 / 66 mm Hg

Rendement : 73 %

α bromodiméthyl-3-3 butanal Eb° : 96°,0/100 mm Hg
(sur 3 moles)
Fus° : 33-34° C

Rendement : 77 %

Les rendements sont donnés pour l'aldéhyde pur rectifié sur 1/10 de degré, par rapport à l'aldéhyde initial.

Cas du bromopropanal

La préparation du propanal α bromé est conduite comme précédemment, mais en remplaçant la première distillation sous vide du produit brut, par une distillation à travers une colonne de chlorure de calcium chauffé à 70-75° (figure). Ceci permet de rendre le produit anhydre. On fractionne ensuite sur une bonne colonne (15 plateaux).

Eb° = 49°,5 - 52° / 100 mm Hg
Rendement = 48-55 %.

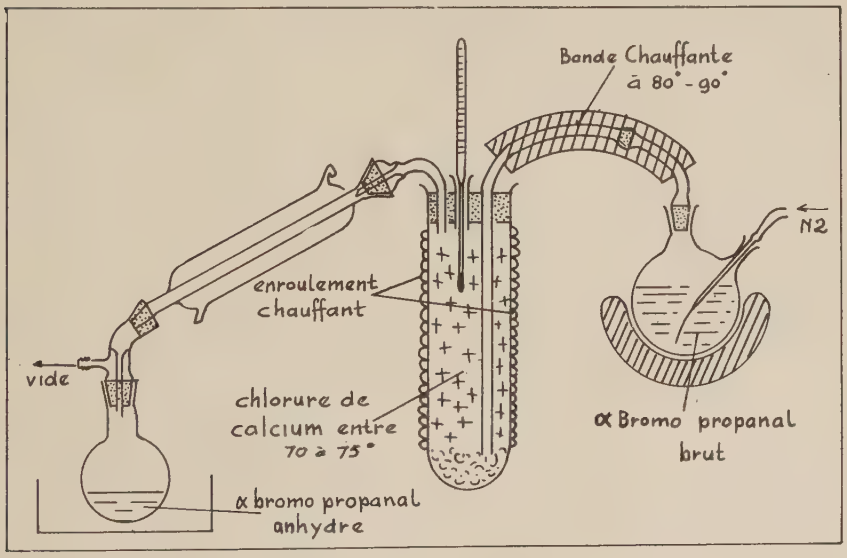


Fig.N°8

Il est impossible avec une colonne de cette efficacité de séparer le dioxanne. A pression atmosphérique, l'α bromopropanal bout à 109 - 110° et le dioxanne à 101°.

Parapropanal

200 ml de propanal pur sont refroidis à -10°. On y ajoute quelques gouttes d'acide sulfurique à 70 %. Le mélange chauffe fortement. On refroidit et maintient pendant 2 heures à -10°.

On lave alors trois fois avec 500 ml d'eau froide, puis on décante et sèche immédiatement sur sulfate de soude puis chlorure de calcium.

On distille sous un vide poussé : Eb° : 46-47/2mm Hg

Parabutanal

On opère comme pour le propanal. Mais ici, l'aldéhyde trimère peut retenir de l'acide butyrique dû à l'oxydation de l'aldéhyde, et il serait impossible de distiller sans détrimérisation totale.

Après un premier séchage sur sulfate de soude, on traite, au début avec précautions, par de l'hydrure de calcium pulvérisé, qui élimine les dernières traces d'eau et l'acide butyrique sous forme de chaux et de butyrate de calcium.

On tire sous le vide de la trompe à eau pour éliminer le monomère et dégazer l'hydrogène. Puis on filtre et distille sous vide poussé.

Eb° = 68-69° / 1,5 mm Hg.

LES AMIDES

Pour la synthèse des alkyl-5 et des dialkyl-2,5 thiazoles, nous avons utilisé les cinq amides suivantes :
formamide
acétamide
propionamide
isobutyramide
pivalamide

Il était pour nous important que ces amides soient pures et surtout très sèches.

Formamide et Acétamide

Ces deux amides sont des produits commerciaux. Nous avons utilisé la formamide Merck directement. La formamide est un produit très hygroscopique qui doit être conservé en flacons très étanches.
L'acétamide Prolabo technique est également utilisée dans son état après un séchage poussé sur anhydride phosphorique et sous vide.

Propionamide et isobutyramide

Ces amides sont préparées à partir des acides commerciaux correspondants, selon une méthode très classique :

Préparation du chlorure d'acide par action du chlorure de thionyle sur l'acide :

$$R - COOH + SOCl_2 \longrightarrow R - COCl + SO_2 + HCl$$

Obtention de l'amide par réaction du chlorure d'acide sur une solution aqueuse d'ammoniac saturée à basse température :

$$R - COCl + 2\,NH_3 \longrightarrow R - CONH_2 + ClNH_4$$

La préparation du chlorure de propionyle selon la précédente méthode donne un produit initialement mélangé à un peu de chlorure de thionyle par suite des points d'ébullition voisins : chlorure de propionyle - Eb°80°, chlorure de thionyle : Eb°:79° . Mais cela est de peu d'im-

portance, le chlorure de thionyle donnant par la suite du sulfite d'ammonium facilement séparable de l'amide.

Pivalamide

Dans le cas de la pivalamide, nous avons dû préparer l'acide pivalique. Cet acide est commercial mais l'achat des 30 moles environ (3 kg), qui nous étaient nécessaires, aurait été trop onéreux.

Pour cette préparation, nous avons suivi une méthode déjà expérimentée par CARREGA (10) au laboratoire, utilisant la synthèse de Grignard :

$$(CH_3)_3\ C - Cl + Mg \xrightarrow{\text{éther}} (CH_3)_3\ C\ Mg\ Cl$$

$$(CH_3)_3\ C\ Mg\ Cl + CO_2 \longrightarrow (CH_3)_3\ C - CO - OMgCl$$

L'acide sulfurique libère ensuite l'acide pivalique du carboxylate magnésien mixte.

Le chlorure d'acide et l'amide sont ensuite préparés de la même manière que précédemment.

MODES OPERATOIRES

Acide pivalique

Opération sur 25 moles dans l'appareil de PFAUDLER*

- *synthèse du chlorure de tertiobutyl-magnésium*

615 g (25,5 moles) de magnésium en tournures, dégraissés et séchés sont placés dans le réacteur bien sec avec : *3000 ml d'éther anhydre*. On ajoute ensuite un cristal d'iode et 200 ml d'une solution de *2313 g (25 moles) de chlorure de tertiobutyle* anhydre ($Eb° = 50°5 / 760$) dans *4500 ml d'éther anhydre* et on chauffe jusqu'à ébullition de l'éther. Le reste de la solution de chlorure de tertiobutyle est ajouté goutte à goutte de telle sorte que la température se maintienne vers 30-33° avec un très léger reflux de l'éther. L'addition dure environ 30 heures.

- *Carbonatation.*

On refroidit la solution du magnésien vers -10° et on envoie au-dessus de la surface de ce liquide un mélange gaz carbonique-azote (environ volume à volume) parfaite-

* Cf. supra p. 54.

ment sec, d'abord à la pression atmosphérique pendant 5 heures, puis sous une surpression de 50 mm de Hg pendant 10 heures. On termine par un barbotage de gaz carbonique pur pendant environ 3 heures. La température ne doit jamais dépasser 0°. La quantité de gaz carbonique débité peut être controlée par pesée de la bouteille qui le contient.

- *Hydrolyse.*

L'hydrolyse est faite ensuite par l'addition lente d'une solution de 2450 g d'acide sulfurique pur dans 7350 ml d'eau. La température est maintenue entre 0 et 5°. Les 800 premiers ml sont ajoutés en 8 heures environ, le reste en 4 à 6 heures.

- *Extraction de l'acide pivalique.*

L'ensemble du mélange réactionnel est sorti de l'appareil de Pfaudler. La couche éthérée est recueillie ; les phases aqueuses et solides sont extraites à l'éther puis jetées. La totalité de l'éther est alors traitée par la lessive de soude, ce qui précipite le pivalate de sodium. On enlève l'éther par décantation et on chauffe la phase pivalate de sodium jusqu'à 100° pour enlever les produits volatils. Après refroidissement on acidifie par de l'acide sulfurique à 25 % (cette concentration est maximum). L'acide pivalique est décanté. La couche aqueuse restante est entrainée à la vapeur pour sortir le reste de l'acide dissous. Les eaux d'entrainement sont extraites à l'éther. L'ensemble de l'acide est séché sur sulfate de soude anhydre puis distillé.
Eb° = 163°5 - 164° / 760 mm Hg.
Rendement = 63-64 % par rapport au chlorure de tertiobutyle.

Chlorure des acides propionique, isobutyrique et pivalique.

On a utilisé un ballon de 10 l. à trois tubulures, placé sur un chauffe-ballon, muni d'un puissant réfrigérant, d'un agitateur et d'une ampoule à brome. Dans le cas de l'acide pivalique (F° 35°) on s'est servi d'une ampoule à brome à double enveloppe, l'acide étant maintenu liquide par la circulation d'eau extérieure à 40-45°.
5415 g (45,5 moles) de chlorure de thionyle, sont placés dans le ballon, agités, et chauffés vers 40-45°.
40 moles d'acide sont ajoutées goutte à goutte. Après cette addition on chauffe à reflux du chlorure de thionyle

jusqu'à cessation de dégagement gazeux, puis on distille. On recueille le chlorure d'acide. Les têtes de distillation (chlorure de thionyle) et les queues (acide) sont réunies et chauffées à reflux pour une nouvelle distillation.

Chlorure de propionyle : Eb° = 80°. Rendement = 81 %.
Chlorure d'isobutyryle : Eb° = 90-92°. Rendement = 95 %.
Chlorure de pivalyle : Eb° = 105-107°. Rendement = 90,5 %.

Amides propionique, isobutyrique, pivalique.

Opération sur 30 moles de chlorure d'acide dans l'appareil de Pfaudler.

12 litres d'ammoniaque sont concentrés à -20° par barbotage de gaz ammoniac jusqu'à 30° Beaumé (soit plus de 30 % de NH_3 en poids). On ajoute alors à froid ($t < 0°$) et goutte à goutte *30 moles de chlorure d'acide.* Il se produit un fort dégagement de fumées blanches (chlorure d'ammonium). L'addition terminée, on agite à température ordinaire une nuit, puis on chauffe à 50° pour chasser une partie de l'excès d'ammoniac.

Après refroidissement, on sépare les solides par filtration et on évapore le filtrat sous vide. Quand on est à sec, l'ensemble des solides obtenus est extrait plusieurs fois à l'acétate d'éthyle bouillant.

Par exemple dans le cas de la pivalamide, une première extraction avec 8,5 l. d'acétate d'éthyle bouillant donnait 1667 g (rendement = 55 %) par recristallisation à température ordinaire. Une seconde extraction avec l'acétate d'éthyle précédent fournit 663 g (rendement porté à 77 %). On réduit alors les 8,5 l. d'acétate d'éthyle à 2,5 l. par distillation et on obtient de nouveau 267 g d'amide (rendement = 86,6 %). Une deuxième concentration ne fournissait que 9 g d'amide pure (rendement = 87 %). Si l'amide n'est pas parfaitement pure, elle est recristallisée de nouveau dans l'acétate d'éthyle distillé et sec.

On la sèche ensuite d'abord à l'air libre dans un courant d'air et en chauffant légèrement avec une lampe infrarouge, puis au dessicateur sous vide et sur anhydride phosphorique.

Propionamide : Rendement = 62,5 %. Fusion = 79° (Litt. :79°)
Isobutyramide: Rendement = 81 %. Fusion = 129° (Litt. :129°)
Pivalamide : Rendement = 87%. Fusion = 157° (Litt.:155-156° (56))

SPECTRES INFRA-ROUGES

Les spectres I.R. des différents alkyl-5 et dialkyl-2,5 thiazoles que nous avons préparés, ont été enregistrés au moyen d'un spectrographe I.R. Perkin Elmer Modèle 21 à prisme de chlorure de sodium. Nous remercions Monsieur le Professeur CHOUTEAU et ses collaborateurs qui ont bien voulu se charger de ce travail.

De ces spectres, seuls ceux des méthyl-5 et diméthyl-2,5 thiazoles sont connus (57) (58). Ils viennent s'ajouter à ceux des séries (Me, Et, i.Prop, t.But) des alkyl-4 et alkyl-2 thiazoles, des alkyl-2 benzothiazoles, des halogéno-2 et de quelques dialkyl-2,4 et 4,5 thiazoles déjà préparés dans notre laboratoire. Cet apport n'est pas négligeable en vue de l'interprétation du spectre donné par le système thiazolique. Mais ces spectres présentent surtout en eux-mêmes un instrument d'identification. Ainsi, CARREGA (10) a donné un exemple d'un tel usage en identifiant un mélange d'éthyl-4 et d'isopropyl-4 thiazole.

C'est à ce titre que nous donnons également les spectres des aldéhydes, des aldéhydes α-bromés et de deux aldéhydes α-bromés trimères.

Interprétation des spectres des thiazoles

Nous ne ferons qu'une interprétation d'ordre général en prenant pour base le spectre du thiazole.

- Au-dessus de 3200 cm^{-I} se trouve une faible bande due à l'eau associée qui se fixe au moment de la manipulation.

- Région 3200-2700 cm^{-I}

C'est le domaine des vibrations de valence des CH du cycle et des groupements alkyles. Dans le spectre du thiazole on note une bande à 3077 cm^{-I} et un épaulement à 3106cm^{-I}, caractéristique des oscillations de valence des CH du cycle.

Avec les alkyl-5 thiazoles il ne reste plus qu'une seule bande entre 3062 et 3049 cm^{-I} dont l'intensité diminue peu.

Dans les différentes séries des dialkyl-2,5 thiazoles

il ne reste également q'une seule bande vers 3058 cm^{-I} , d'intensité faible. CHEINKER, KOUCHKIN et POSTOVSKII (58), qui trouvent ces bandes à 3093 et 3127 cm^{-I}, attribuent la bande 3127 aux oscillations de valence du CH en 5 et la bande 3090-3093 aux oscillations des CH en α de l'azote, les positions 2 et 4 s'avérant proches d'après eux, quant à leurs propriétés caractérisant la liaison CH.

On observe bien effectivement deux bandes dans les spectres des alkyl-2 ou des halogéno-2 thiazoles ainsi que la disparition de la bande de haute fréquence (3106 cm^{-I}) dans les alkyl-5 et dialkyl-2,5 thiazoles. On n'obtenait qu'une seule bande dans les spectres des alkyl-4 thiazoles vers 3058 cm^{-I}, mais CHEINKER et al. ont pu montrer l'existence de la bande correspondant à l'hydrogène en 5 grâce à une résolution plus grande (prisme au chlorure de lithium).

Entre 2850 et 2980 cm^{-I}, apparaissent dans les alkyl-5 et dialkyl-2,5 thiazoles des bandes dues aux vibrations de valence des groupements alkyles.

- Région 2700 - 1700 cm^{-I}

Dans cette zone, les thiazoles étudiés n'absorbent pratiquement pas. On observe seulement une faible bande à 1770 cm^{-I} pour le thiazole. Cette bande, encore présente dans les alkyl-2 et les halogéno-2 thiazoles, disparait dans les alkyl-5, alkyl-4 et dialkyl-2,5 thiazoles.

- Région 1700 - 1300 cm^{-I}

On observe dans cet intervalle et pour le thiazole quatre bandes importantes : 1620 ; 1475 ; 1377 et 1318 cm^{-I}.

La bande 1620 cm^{-I}, caractéristique du cycle thiazolique, serait due, d'après RANDALL (59) à la liaison C=N. Les substitutions ont des effets variables sur la position de cette bande. Seule la substitution en 5 provoque un fort déplacement vers les hautes fréquences.

La bande 1475 cm^{-I} est caractéristique de l'oscillation de la double liaison C=C. Lorsqu'on méthyle successivement les trois hydrogènes du thiazole, cette bande se déplace fortement vers les hautes fréquences :

Me - 2 : 1502	diMe 2-5 : 1529	triMe-2-4-5 : 1556
Me - 4 : 1508	diMe-2-4 : 1532	
Me - 5 : 1519	diMe-4-5 : 1536	

CHEINKER (58) explique le déplacement de cette fréquence assymétrique du cycle par les interactions entre les oscillations du cycle et de l'union latérale C-C possédant des fréquences rapprochées. Il pourrait être également lié dans une certaine mesure, à la nouvelle répartition de la densité électronique, eu égard à l'effet électrodonneur du groupe méthyle. Mais lorsqu'on remplace le méthyle par les substituants : Et, i.Pr, t.Bu, cette bande se déplace légèrement vers les basses fréquences dans les monosubstitués et aussi, mais plus faiblement, dans les disubstitués.

Les deux autres bandes : 1377 et 1318 cm^{-I} semblent se conduire de la même manière, mais elles se déplacent avec les substitutions dans le domaine des vibrations de déformation des groupes alkyles et le spectre se complique. Dans la série des halogéno-2 ces trois bandes des thiazoles sont au contraire remarquablement stables.

Dans ce domaine, les vibrations de déformation des CH des groupes alkyles donnent des bandes caractéristiques, particulièrement les groupes isopropyle et tertiobutyle.

- Région 1300-900 cm^{-I}

Dans cette région se trouvent des bandes caractéristiques du cycle thiazolique comme la bande 1238-1220 cm^{-I}. Dans les dérivées alkyles s'ajoutent les bandes dues aux vibrations du squelette des groupes alkyles, entre autres : 1145-1150 cm^{-I}.

- En-dessous de 900 cm^{-I} s'étend en particulier le domaine attribué aux vibrations de déformation hors du plan des CH du cycle.

Cette zone a été particulièrement étudiée dans la série benzénique. Dans ce cas, la position des bandes est déterminée surtout par la position des substituants plus que par leur nature. C'est une excellente méthode pour reconnaître le type de substitution, et ce peut être même une méthode d'analyse dans le cas des dérivés halogénés. On a généralement une bande forte caractéristique de la substitution.

On observe dans cette région pour le thiazole, trois larges et fortes bandes vers : 723 cm^{-I} (épaulement à 760 cm^{-I}) ; 805 cm^{-I} et 858-879 cm^{-I}, cette dernière étant dédoublée. Ici, l'hydrogène en 5 se singularise plus nettement qu'avec les vibrations de valence et on peut facile-

ment lui attribuer la bande 723 cm^{-I}.

En effet cette bande très forte est présente dans les alkyl-2 et les halogéno-2 thiazoles avec toute son intensité, dans les alkyl-4 thiazoles avec une intensité légèrement plus faible et décroissante du méthyl au tertiobutyl, et elle disparait totalement dans tous les alkyl-5 et dialkyl-2,5 thiazoles. Elle est stable : 720-725 cm^{-I}.

Dans les alkyl-2 thiazoles apparait en plus de la bande 720, une bande très nette à 758-764 cm^{-I}. Dans les halogéno-2 thiazoles elle est à 743-747 cm^{-I}. On la retrouve dans les alkyl-5, mais très faible, à 738-747 cm^{-I}, et beaucoup plus forte et nette dans les dialkyl-2,5 thiazoles à 746-760 cm^{-I}. Elle est absente dans les alkyl-4 thiazoles. Cette bande pourrait correspondre à la vibration de l'hydrogène en 4.

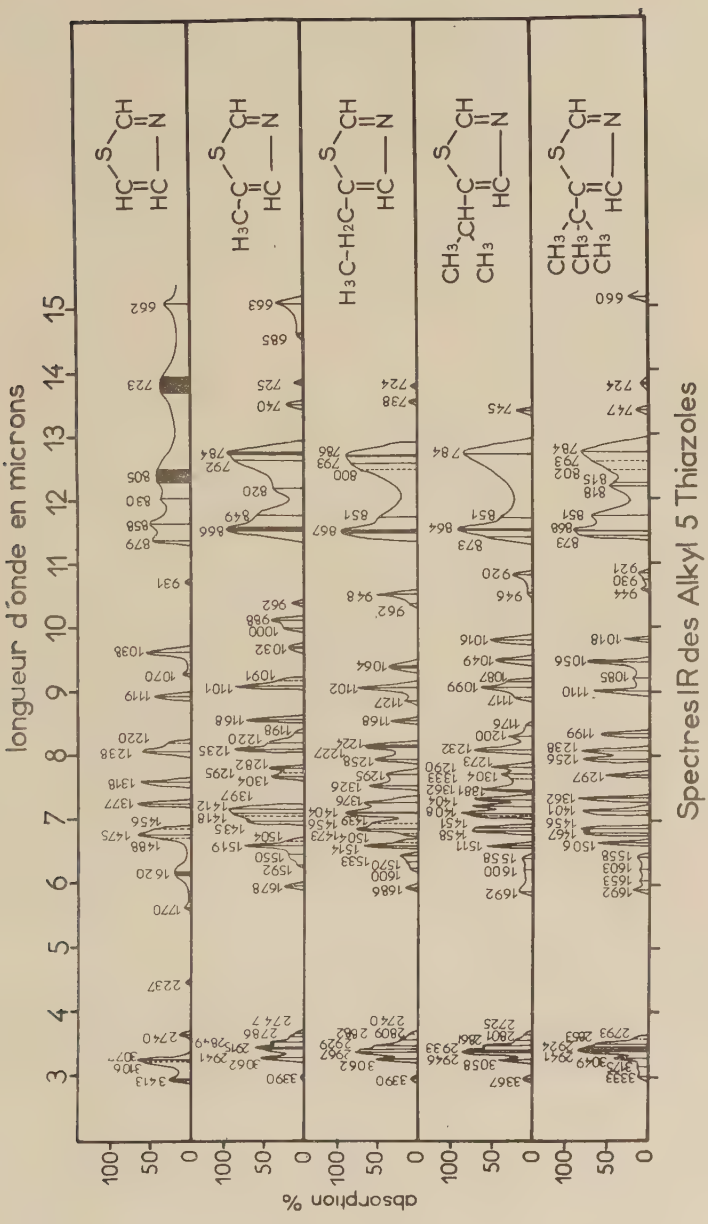
Enfin une bande de forte intensité apparait à 784-786cm^{-I} dans les alkyl-5 et à 805-814 cm^{-I} dans les alkyl-4 thiazoles. Absente totalement dans les alkyl-2 et halogéno-2 thiazoles, elle pourrait être due à l'hydrogène en position 2. Dans le diméthyl-4,5 thiazole cette bande peut être celle à 780, la bande à 825 devant être due au groupe méthyle.

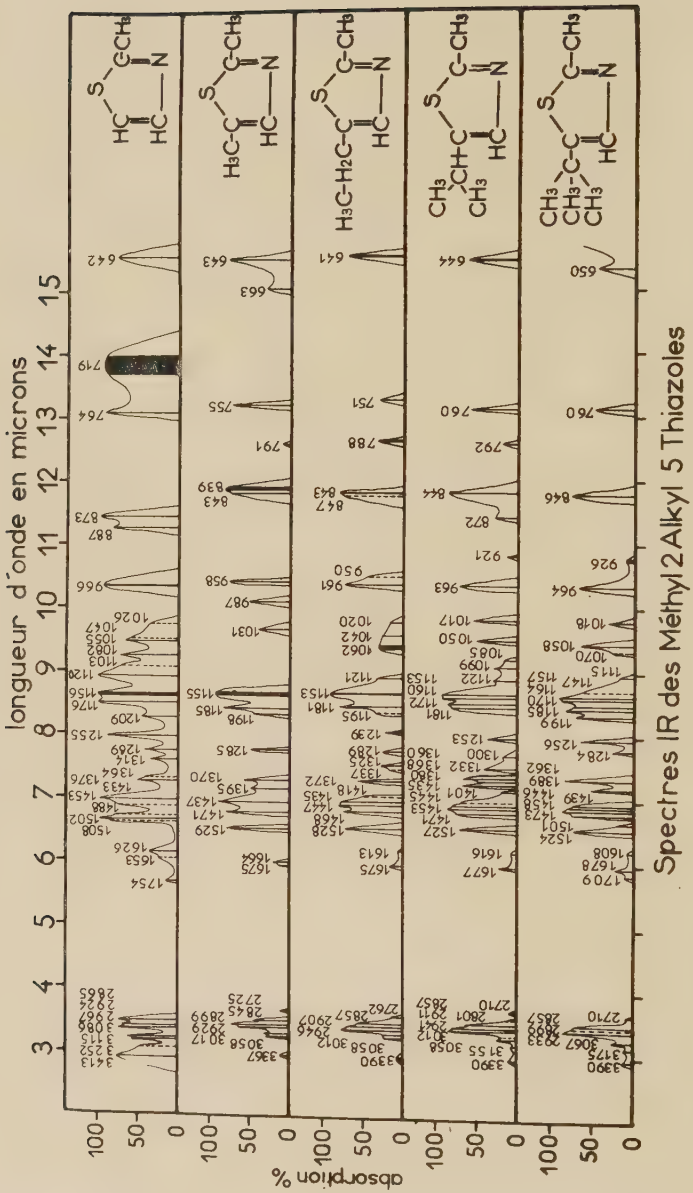
Il est certain que le meilleur moyen d'étudier cette zone serait de travailler sur les différents spectres de tous les dérivés mono-, di-, et tri- halogénés possibles, car les groupes alkyles introduisent quelques bandes dans cette région. On peut cependant conclure déjà sur les points suivants : il est possible d'établir un domaine de vibration propre à chacun des hydrogènes :
720-725 pour l'hydrogène en position 5
740-760 pour l'hydrogène en position 4
780-815 pour l'hydrogène en position 2

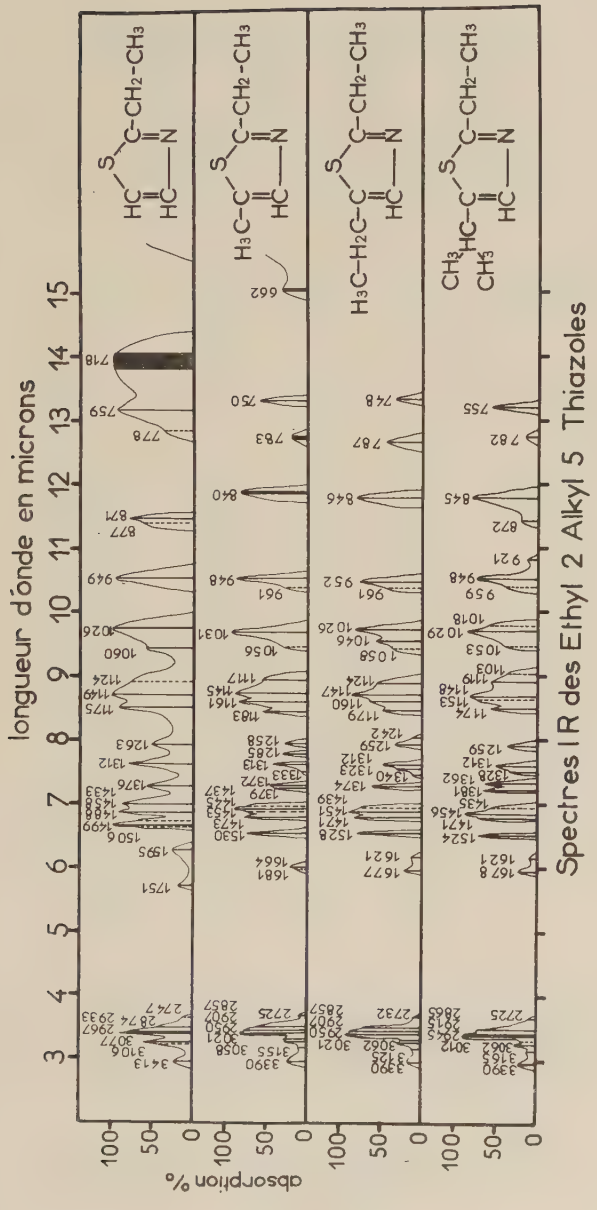
ce qui n'était pas possible en série benzénique. Chaque type de substitution est caractérisé par une ou deux bandes comme en série benzénique.

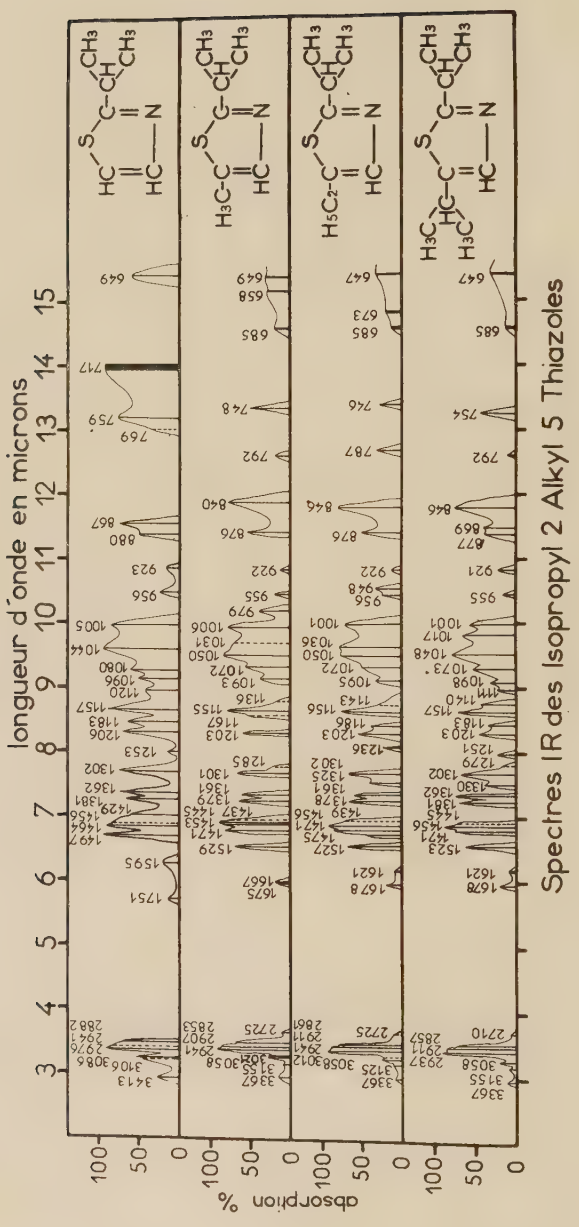
Quant à la bande double : 879-858 cm^{-I} qui se réduit parfois à une seule, elle est toujours présente dans le domaine 840-890 cm^{-I}. D'après CHEINKER, cette bande à laquelle correspond une raie très intense du spectre de diffusion, serait liée à des oscillations symétriques du cycle dépendant peu des influences extérieures.

En-dessous de 700 cm^{-I} où l'on est à la limite des possibilités du spectrographe, apparait souvent une bande vers 660 cm^{-I} qui pourrait être due aux liaisons C-S.

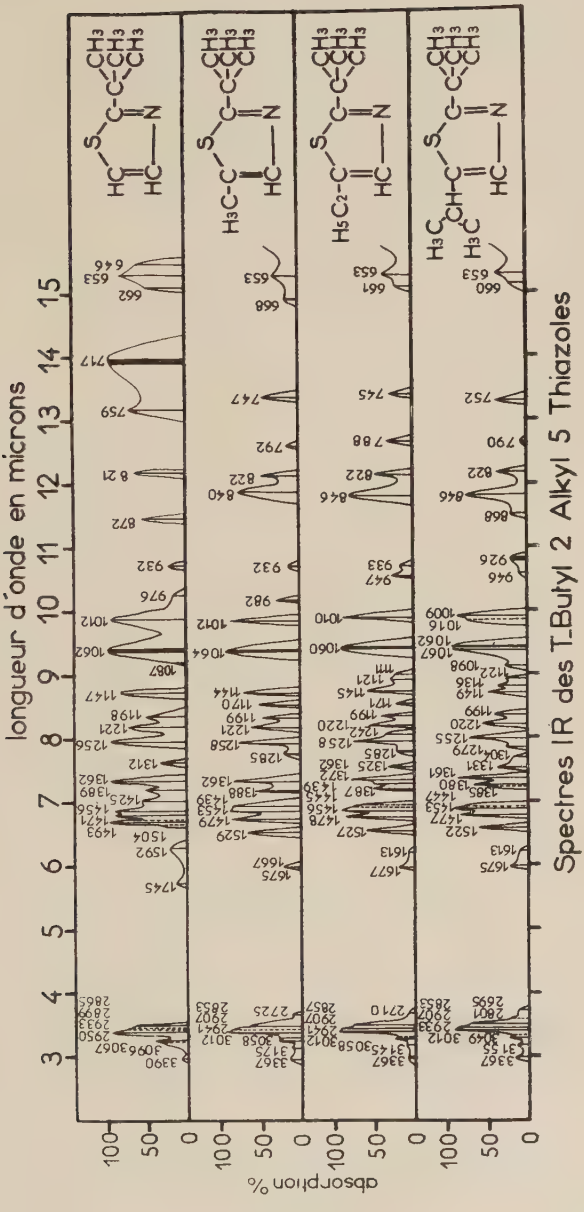

Spectres IR des Alkyl 5 Thiazoles
longueur d'onde en microns
absorption %
3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15
100 50 0

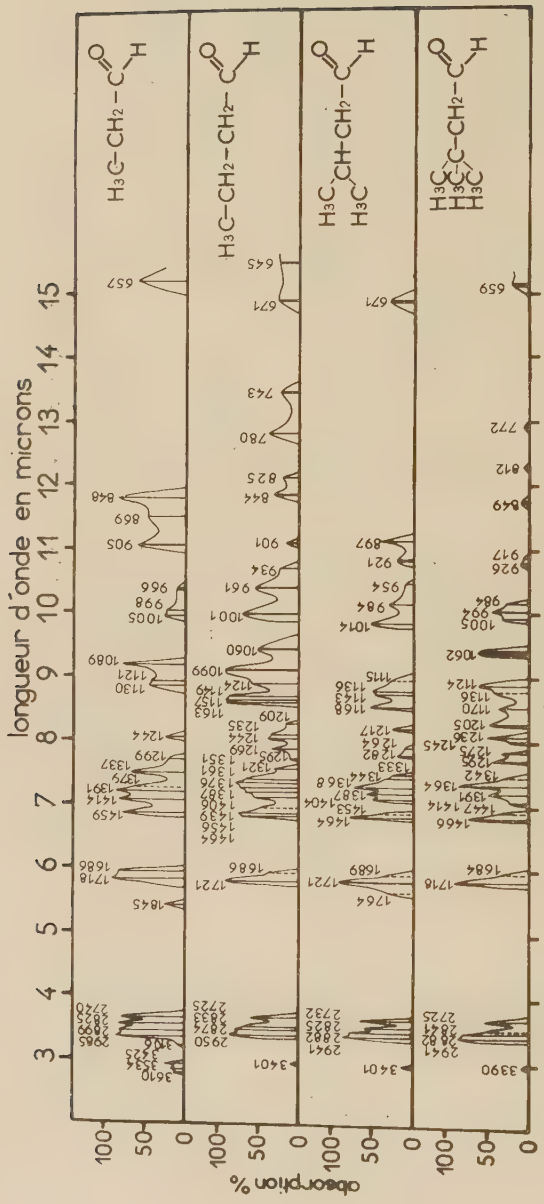

longueur d'onde en microns
absorption %
Spectres IR des Méthyl 2 Alkyl 5 Thiazoles

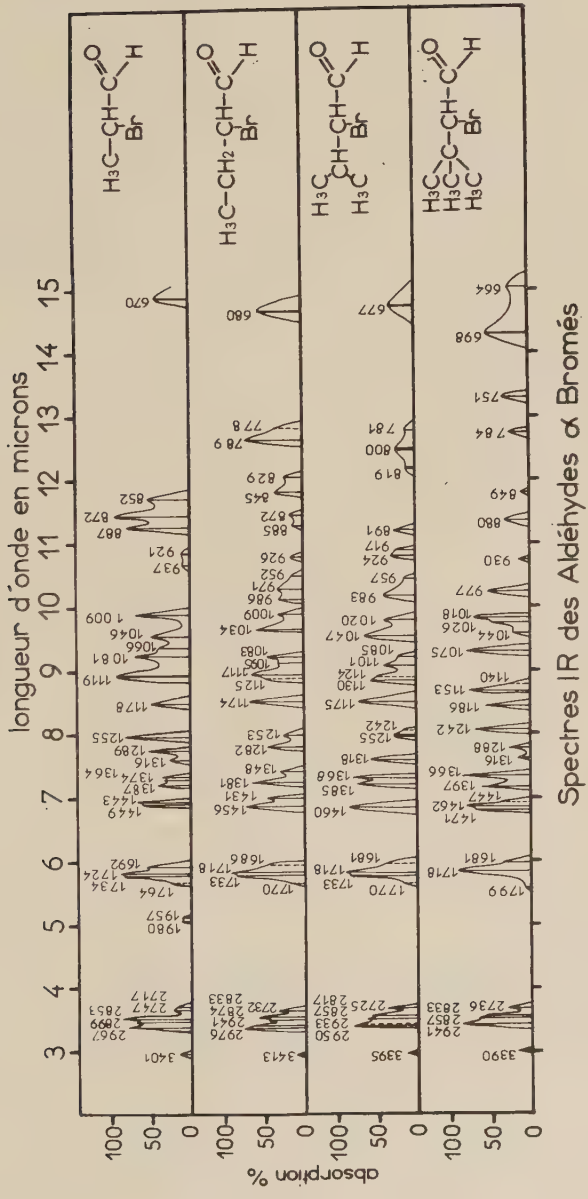

longueur d'onde en microns
absorption %
Spectres I R des Ethyl 2 Alkyl 5 Thiazoles

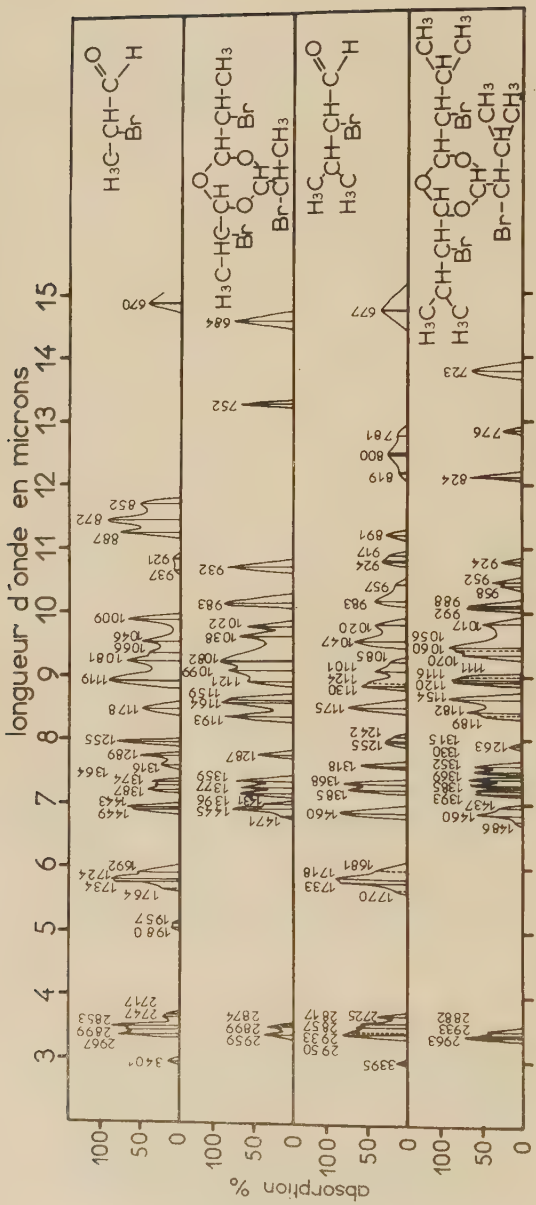


Spectres IR des Isopropyl 2 Alkyl 5 Thiazoles


longueur d'onde en microns
absorption %
Spectres IR des T.Butyl 2 Alkyl 5 Thiazoles


longueur d'onde en microns
absorption %
Spectres IR des Aldéhydes


Spectres IR des Aldéhydes α Bromés
longueur d'onde en microns
absorption %
H3C—CH—C(=O)—H
Br
H3C—CH2—CH—C(=O)—H
Br
H3C
CH—CH—C(=O)—H
H3C
Br
H3C
C—C(=O)—H
H3C
Br



Spectres IR de deux Aldéhydes α Bromés et de leurs Trimères

DENSITES - REFRACTIONS MOLECULAIRES

DENSITES

Nous avons utilisé pour la mesure des densités de nos thiazoles un picnomètre de 5 ml environ, de type SPRENGEL-OSTWALD, dont s'était servi CARREGA (10) au laboratoire. Cet appareil est très précis et très pratique (fig.).

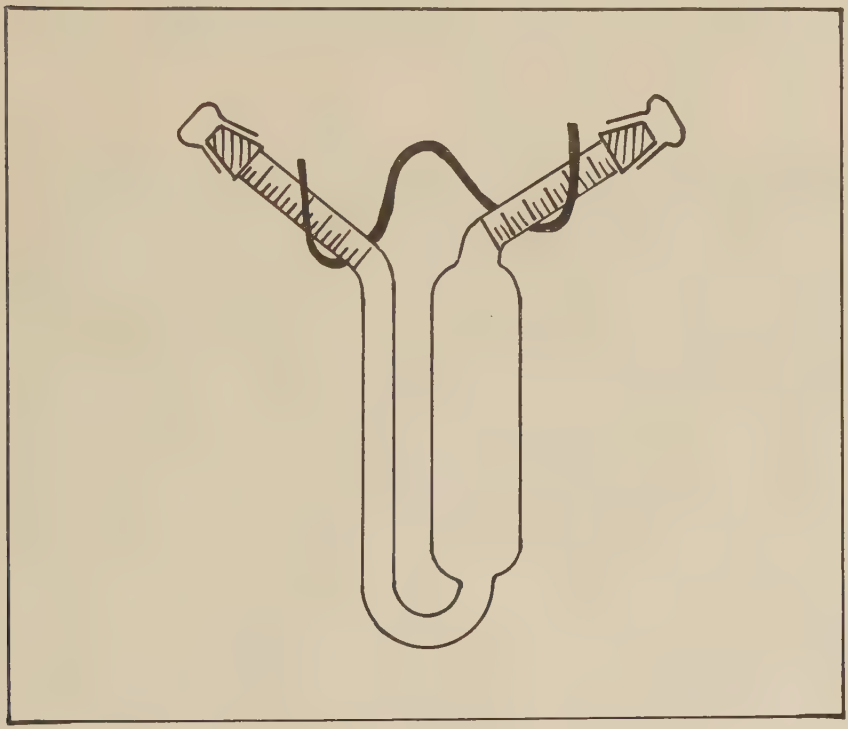


Fig.N°9 - Les branches obliques sont capillaires, calibrées, graduées de façon équidistante et fermées par des bouchons rodés.

L'appareil est d'abord pesé vide, suspendu au plateau de la balance grâce à un étrier fait d'un gros fil de platine recourbé. Il est ensuite rempli par aspiration et pesé plein. On le porte alors dans le bain thermostatique où l'on note le nombre total de divisions occupées par le liquide dans les deux branches. Pendant les mesures le

picnomètre est tenu uniquement par l'intermédiaire d'une feuille de papier filtre. On essuie la partie extérieure ayant touché le liquide lors du remplissage avec du papier filtre légèrement mouillé d'acétone.

Nos densités sont mesurées à 25,0°. L'appareil est étalonné à 25,0° avec de l'eau bidistillée et désaérée. La relation donnant le volume est de la forme :

$$V = V_0 + n\,v$$

V_0 : volume à la division zéro

n : nombre total de divisions à 25,0°

v : volume d'une division

Pour la mesure du poids il y a lieu de tenir compte de la poussée de l'air sur le volume de liquide contenu dans le picnomètre puisqu'elle est de l'ordre de 5,5 mg. Par contre, la poussée sur les poids en laiton, environ 8 fois plus faible peut être négligée. Chaque pesée étant effectuée à $\pm$ 0,2 mg, l'erreur sur la masse est inférieure à 1/10.000. L'erreur sur le volume étant du même ordre, l'erreur sur la densité est inférieure à 2/10.000.

Nos densités ont été mesurées sur les thiazoles juste à leur sortie d'ampoules scellées sous vide, donc au maximum de leur pureté et de leur siccité. Ceci est important, car la densité augmente sensiblement au cours du temps quand les thiazoles sont laissés à l'air. Par exemple, l'isopropyl-5, éthyl-2 thiazole à la sortie d'une ampoule scellée a une densité de 0,9808. Après environ un mois de repos à l'obscurité dans un flacon à bouchon rodé mais non graissé, la densité était devenue 0,9977. Cet effet est vraisemblablement dû à l'eau de l'atmosphère fixée par le thiazole et favorisant une contraction par association moléculaire.

DENSITES : d_4^{25}

Substituants en 5	Substituants en 2 H	Me	Et	i.Prop	t.But
H	1,1939				
Me	1,1217	1,0562	1,0247	0,9946	0,9723
Et	1,0733	1,0239	1,0011	0,9791	0,9629
i.Prop	1,0340	0,9958	0,9808	0,9642	0,9496
t.But	1,0046	0,9726			

INDICES DE REFRACTION

Les indices des thiazoles ont été mesurés au réfractomètre d'ABBE à prisme thermostaté. On apprécie la quatrième décimale de l'indice à deux unités près. Les indices ont été pris, comme les densités, juste après l'ouverture d'une ampoule scellée. L'indice varie en effet assez fortement avec le vieillissement. Ainsi le thiazole a un indice de 1,5371. Après un mois, cet indice était devenu 1,5345, variation dûe à une faible hydratation de l'ordre de 1 % mole (DISTELDORF) (2).

Les indices des tertiobutyl-5 et tertiobutyl-5 méthyl-2 thiazoles sont moins sûrs, les produits en question n'ayant pas été mis en ampoule scellée.

INDICES : n_D^{25}

Substituants en 5	Substituants en 2 H	Me	Et	i.Prop	t.But
H	1,5371				
Me	1,5260	1,5118	1,5048	1,4961	1,4900
Et	1,5154	1,5043	1,5002	1,4848	1,4900
i.Pr	1,5062	1,4966	1,4948	1,4909	1,4874
t.Bu	1,4988	1,4904			

REFRACTIONS MOLECULAIRES

De la mesure de la densité et de l'indice à 25°, on déduit la réfraction moléculaire :

$$R = \frac{n^2 - I}{n^2 + 2} \cdot \frac{M}{d}$$

Pour $n = 1,5 \pm 0,0002$

et $d = 1 \pm 0,0001$

$$\frac{dR}{R} < 10^{-3}$$

R étant compris entre 20 et 60, l'erreur portera sur la deuxième décimale. En prenant pour base la réfraction moléculaire mesurée pour le thiazole, et en lui ajoutant les incréments correspondants, on obtient les réfractions moléculaires calculées pour les différents alkyl-5 thiazoles.

Incrément du CH_2 : 4,618 (EISENLOHR) (60)

Les exaltations spécifiques sont calculées par la formule :

$$\text{exalt. spec. } \% = \frac{R\,M_{mes.} - R\,M_{calc.}}{R\,M_{calc.}} \times 100$$

	$R\,M_{mes.}$	$R\,M_{calc.}$	Exalt.Spec.%
Thiazole	22,272		
Me - 5	27,135	26,890	0,91
Me-5 Me-2	32,144	31,508	2,02
Me-5 Et-2	36,809	36,126	1,89
Me-5 i.Pr-2	41,490	40,744	1,83
Me-5 t.Bu-2	46,167	45,362	1,77
Et - 5	31,819	31,508	0,99
Et-5 Me-2	36,807	36,126	1,89
Et-5 Et-2	41,510	40,744	1,88
Et-5 i.Pr-2	46,228	45,362	1,91
Et-5 t.Bu-2	50,830	49,980	1,70

(suite) :	R M_{mes}	R $M_{calc.}$	Exalt.Spec .%
Thiazole (suite)			
i.Prop-5	36,589	36,126	1,20
i.Pr-5 Me-2	41,476	40,744	1,80
i.Pr-5 Et-2	46,148	45,362	1,73
i.Pr-5 i.Pr-2	50,841	49,980	1,72
i.Pr-5 t.Bu-2	55,562	54,598	1,76
t.But. - 5	41,270	40,744	1,51
t.But.-5 Me-2	46,185	45,362	1,81

ETUDE DES RESULTATS

Comparaison des densités -

Substituants	en 5	en 4	$\Delta d \cdot 10^4$
Me	1,1217	1,1134	83
Et	1,0733	1,0702	31
i.Pr	1,0340	1,0293	47
t.But	1,0046	1,0007	39

Si l'on compare les densités des alkyl-5 et des alkyl-4 thiazoles (CARREGA), on remarque que les alkyl-5 thiazoles sont tous plus denses que leurs isomères en 4, la différence étant nettement plus importante pour les dérivés méthylés. Les différences sont plus de 10 fois supérieures à l'erreur sur les densités, donc significatives.

On peut trouver une raison d'ordre géométrique à cet effet. Les rayons de covalence des atomes C,N, et S sont respectivement : 0,77 ; 0,70 ; 1,04. Ainsi, l'introduction d'un méthyle, qui a un rayon du même ordre que celui du soufre, augmentera plus le volume moléculaire s'il est placé en 4 que s'il est placé en 5 puisqu'il sera masqué légèrement en 5 par le volume voisin du soufre (fig.)

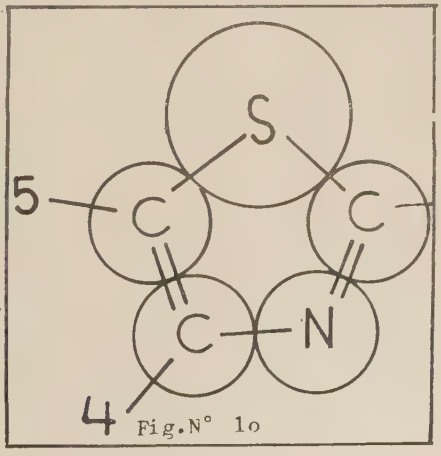


Fig.N° 1o

Ainsi,l'o.xylène a une densité de 0,880 et les méta et para xylènes 0,864 et 0,861. Cet effet relatif devra évidemment diminuer si on augmente la taille des substituants, ce que l'on observe bien en passant du méthyle à l'éthyle.

On peut également trouver une raison d'ordre chimique, si les thiazoles sont légèrement associés (fig) par ponts hydrogène comme l'est la pyridine (61)

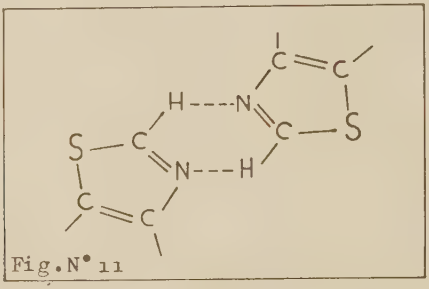


Fig.N°11

Alors qu'un groupe alkyle placé en 5 ne gêne pas cette association et même la favorise en augmentant la densité électronique de l'azote, s'il est placé en 4, cette association sera gênée stériquement et cela d'autant plus que le substituant sera plus gros. La combinaison de ces deux hypothèses pourrait expliquer la forte diminution de Δd en passant du méthyle à l'éthyle (influence géométrique prépondérante), puis l'accroissement de Δd de l'éthyle à l'isopropyle et au tertiobutyle (influence sur l'association grandissante).

Si on examine maintenant les exaltations spécifiques des réfractions moléculaires, on s'aperçoit que celles-ci croissent dans la série des alkyl-5 thiazoles à peu près de la même manière que dans la série des alkyl-4 thiazoles. Cette augmentation est en bonne corrélation avec la variation des effets inductifs comme l'avait remarqué CARREGA.

Pour les dialkyl-2-5 thiazoles, on pouvait espérer avoir une règle d'addition pour les effets des deux substituants. L'exaltation spécifique, du moins si l'on ne considère que les séries des méthyl-5 et éthyl-5 alkyl-2 thiazoles, est effectivement environ le double de celle des monoalkyls, mais il y a décroissance lorsque l'on passe du diméthyl-2,5 au méthyl-5 t.but-2 et de l'éthyl-5 méthyl-2 à l'éthyl-5 t.but-2 thiazole.

La règle est donc plus complexe qu'une simple addition et ne pourra être vraiment bien étudiée que lorsque l'on connaitra les réfractions moléculaires des alkyl-2 et des dialkyl-2,4 et 4,5 thiazoles.

pK_a des ALKYL - 5 THIAZOLES

La mesure de la force de base aussi faibles que les thiazoles (pK_a compris entre 2 et 4) peut se faire suivant deux méthodes :

- par titrage potentiométrique
- par spectrophotométrie d'absorption

A. ALBERT, R. GOLDACRE et J. PHILLIPS (62), en 1948, mesurèrent les pK_a de nombreuses bases hétérocycliques et utilisèrent la première méthode tant que la concentration des bases dans l'eau pouvait dépasser M/500. Ils donnent pour la pyridine : 5,23 (conc.1/60 mole/l) et pour le thiazole : 2,53 (conc. 1/10 mole/l). H.C. BROWN en 1955 (13) utilise la seconde méthode et donne pour la pyridine : 5,17 ; HERINGTON (63) ayant déjà trouvé 5,16 en 1950 par cette même méthode.

Dans notre laboratoire CARREGA (10) a utilisé la méthode potentiométrique pour mesurer le pK_a du thiazole et des alkyl-4 thiazoles. NEALEY (64) suivit la même voie et donna le pK_a de nombreux alkyl-thiazoles substitués en 2, 4 et 5 dont il disposait alors. A cette époque nous n'avions effectué la synthèse que du méthyl-5 et de l'éthyl-5 thiazole.

Nous avons donc repris ces mesures de façon à compléter ces données, du moins pour la série des alkyl-5 thiazoles.

Pour des bases aussi faibles, il ne peut être question de prendre pour pK_a le pH de demi-neutralisation. Il faut tenir compte du fait que tous les ions H^+ ajoutés ne neutralisent pas exactement la base à cause de l'équilibre de dissociation de l'acide conjugué BH^+ :

$$B\,H^+ \rightleftharpoons B + H^+.$$

On établit donc la formule donnant le pH en fonction de la quantité d'acide pur ajouté.

Notations

C_b : concentration initiale de la base totale

C_a : concentration de l'acide titrant

V : volume initial de la solution

v : volume d'acide ajouté

f : fraction du volume d'acide ajouté par rapport au volume correspondant à l'équivalence

γ : coefficient d'activité

On calcule la constante d'ionisation relative à l'acide conjugué $B\,H^+$:

$$B\,H^+ \rightleftharpoons B + H^+$$

$$K_a = \frac{[B] \cdot [H^+]}{[B\,H^+]}$$

On a pour l'eau pure à 25° :

$$K_W = [H^+] \cdot [OH^-] = 10^{-14}$$

PH initial de la solution

$$C_b = [B] + [B\,H^+]$$

exprime que toute la base mise au départ se retrouve sous forme de particules B et d'ions $B\,H^+$.

$$[B\,H^+] + [H^+] = [OH^-]$$

exprime la neutralité de la solution.

D'où :

$$[B\,H^+] = [OH^-] - [H^+]$$

$$[B] = C_b + [H^+] - [OH^-]$$

$$K_a = \frac{\left\{ C_b + [H^+] - [OH^-] \right\} [H^+]}{[OH^-] - [H^+]} - \frac{\left\{ C_b \cdot [H^+] + [H^+]^2 - K_W \right\} [H^+]}{K_W - [H^+]^2} \qquad (5)$$

Pour des pK_a de l'ordre de 3, le pH initial est compris entre

7 et 8, $[H^+] \simeq 10^{-7}$, et la quantité $[H^+]^2 - K_W$ est négligeable devant $C_b . [H^+]$ tant que C_b est supérieur à 10^{-5}.

Ce qui donne :

$$K_a = \frac{C_b \, . \, [H^+]^2}{K_W - [H^+]^2} \qquad (6)$$

$$[H^+] = \sqrt{\frac{K_W}{I + \frac{C_b}{K_a}}} \qquad (7)$$

D'où :

$$pH_{(f=0)} = \frac{1}{2} pK_W + \frac{1}{2} \log \left(I - \frac{C_b}{K_a}\right) \qquad (8)$$

Ex : $C_b = 10^{-2}$, $K_a = 10^{-3}$ $\Rightarrow$ $pH_0 = 7,7$

$C_b = 10^{-2}$, $K_a = 10^{-2}$ $\Rightarrow$ $pH_0 = 7,15$

Le pH ainsi calculé est valable si la solution est effectuée avec une eau parfaitement pure, ce qui n'est jamais réalisé. Par contre lors de la titration par un acide fort, la solution se tamponne et le pH se stabilise.

Calcul du pH pendant la titration par un acide fort ($0 < f < I$)

$$f = \frac{v \, . \, C_a}{V \, . \, C_b}$$

Si on ajoute $v.C_a = f \, . \, V.C_b$ ions H^+, on déplace l'équilibre $B H^+ \rightleftharpoons B + H^+$ vers $B H^+$.

Dans le nouveau volume (V + v) de la solution, on peut encore écrire que toute la base mise au départ

$V \cdot C_b$ se retrouve sous forme d'ions BH^+ et de particules B :

$$V \cdot C_b = (V + v) \left\{ [B] + [B\,H^+] \right\} \quad (9)$$

On exprime également la neutralité de la solution par :

$$[B\,H^+] + [H^+] = [OH^-] + f \cdot \left(\frac{V}{V + v}\right) \cdot C_b \quad (10)$$

D'où, en posant $\beta = \frac{V}{V + v}$

$$[B\,H^+] = [OH^-] - [H^+] + f \cdot \beta \cdot C_b$$

$$[B] = \beta \cdot C_b - [OH^-] + [H^+] - f \cdot \beta \cdot C_b$$

On tire de l'équation (2) :

$$K_a = -\frac{\left\{ \beta \cdot C_b - [OH^-] + [H^+] - f \cdot \beta \cdot C_b \right\} [H^+]}{f \cdot \beta \cdot C_b - [H^+] + [OH^-]}$$

$$K_a = -\frac{\left\{ \beta \cdot C_b \cdot (I - f) + [H^+] - [OH^-] \right\} [H^+]}{f \cdot \beta \cdot C_b - [H^+] + [OH^-]}$$

Mais dès que $f > 0{,}1$, $[OH^-]$ est négligeable devant $[H^+]$, d'où :

$$K_a = -\frac{\left\{ \beta \cdot C_b \cdot (I - f) + [H^+] \right\} [H^+]}{f \cdot \beta \cdot C_b - [H^+]} \quad (11)$$

$$pK_a = pH - \log \frac{\beta \cdot C_b (I - f) + 10^{-pH}}{\beta \cdot C_b \cdot f - 10^{-pH}} \quad (12)$$

Lorsqu'on introduit dans cette équation les coefficients d'activité, on obtient :

$$pK_a = pH - \log \frac{\gamma B}{\gamma B H} - \log \frac{\beta \cdot C_b (I-f) + 10^{-pH}}{\beta \cdot C_b \cdot f - 10^{-pH}} \quad (13)$$

Correction d'activité

γ B = I, puisque relatif à une particule non chargée

En utilisant la formule limite de DEBYE et HUECKEL :

$$- \log \gamma BH^+ = A.Z^2_{(BH^+)} \cdot \sqrt{\mu}$$

A = 0,51 dans l'eau à 25°

Z^2_{BH} = I pour un ion monovalent

μ est la force ionique de la solution

$$\mu = \frac{1}{2} \left\{ [H^+] + [BH^+] + [Cl^-] \right\} = \beta \cdot C_b \cdot f$$

D'où : $$- \log \frac{\gamma B}{\gamma BH^+} = 0,51 \cdot \sqrt{\beta \cdot C_b \cdot f}$$

Calcul de l'erreur maximum

Ce calcul a été effectué par CARREGA (10) qui aboutit à

$$\Delta pK_a = \Delta pH + \frac{\Delta C_a}{C_a} + 0,5 \frac{\Delta Cb}{C_b} + 0,2 \frac{\Delta(V+v)}{V+v}$$

pour f compris entre 0,2 et 0,8, un pH supérieur à 2 et des concentrations C_a et C_b comprises entre 0,1 et 0,01.

Pratiquement l'erreur sur pK_a est dûe uniquement à l'imprécision de la mesure du pH .

PARTIE EXPERIMENTALE

Les solutions de thiazoles 0,0100 M ont été préparées par pesée : dans une fiole de 250 cm^3 assez basse pour pouvoir être placée sur le plateau de la balance, on verse le thiazole goutte à goutte par l'intermédiaire d'une pipette à piston de telle sorte que la dernière goutte donne un léger excès de thiazole.

On chasse ensuite cet excès par évaporation, grâce à un léger courant d'azote. On arrive à peser à 2/10 mg près la quantité de thiazole nécessaire pour faire 500 cm^3 de solution 0,1 M (0,4255g pour le thiazole). L'eau utilisée est de l'eau permutée (pH $\simeq$ 6). La solution d'acide titrant , HCl 0,0200 N, a été préparée à partir d'une ampoule Titrisol Merck 0,1 N par dilution à 500 cm^3, puis de 200 cm^3 de cette solution à 2000 cm^3.

Titrages

Les courbes de titrage ont été d'abord tracées à l'aide d'un potentiographe Metrohm E 336 enregistreur.

L'électrode est du type combinée verre-calomel N°121 U, linéaire de 0 à 14 unités pH. Elle a été étalonnée par un tampon pH = 1,00. Il n'y avait pas de correction à faire. Le titrage s'effectue dans une cuve à double enveloppe, thermostatée par une circulation d'eau à 25° et sous atmosphère d'azote. L'agitation est magnétique.

On a titré 40 cm^3 de la solution de base par exactement 20 cm^3 de la solution d'acide ajoutée grâce à la burette à piston Metrohm de 20 cm^3. Le titrage s'effectue en 30 minutes environ. Pour chaque thiazole il a été tracé au moins trois courbes et nous avons obtenu une reproductibilité du pH au 1/100 d'unité près dans tous les cas.

Nous avons remarqué que ces courbes sont pratiquement semblables à la courbe de dilution de l'acide, et que d'autre part les courbes correspondant aux méthyl-5, éthyl-5, i-propyl-5 et tertiobutyl-5 thiazoles se superposaient presque exactement, ce qui nous aurait donné un pK_a identique. Malheureusement ces mesures ne nous permettent pas de tirer les valeurs absolues des pK_a de ces thiazoles.

Après calcul, on obtient pour le thiazole :

f	β	$\log\gamma_{BH}$	pH	pK_a
1/4	0,9	-0,024	3,09	2,35
1/2	0,8	-0,032	2,73	2,26
3/4	0,727	-0,038	2,52	2,18
1	0,666	-0,041	2,385	2,13

et pour le méthyl-5 thiazole :

f	β	$\log\gamma_{BH}$	pH	pK_a
1/4	0,900	-0,024	3,54	2,96
1/2	0,800	-0,032	3,095	2,88
3/4	0,727	-0,038	2,79	2,80
1	0,666	-0,041	2,56	2,67

Ainsi la valeur obtenue pour la pK_a décroît notablement au fur et à mesure du titrage. D'autre part la valeur maximum obtenue pour le thiazole est 2,35 alors que ALBERT,

GOLDACRE et PHILLIPS donnent 2,53 et CARREGA 2,58.

L'erreur peut être dûe à l'addition continue de l'acide, l'équilibre avec la base n'ayant pas le temps de se réaliser. Pour la même raison, plus on ajoute d'acide, plus l'écart augmenterait. Nous avons donc repris ces mesures en effectuant un titrage discontinu et avec un pH mètre Radiometer type N°4. Dans le dispositif employé, l'agitation se fait par un barbotage d'azote dans la solution. La cuve n'était pas thermostatée et nos mesures ont été faites à la température ambiante : $28° \pm 0,5°$. Plusieurs essais sur le thiazole nous ont montré que le pH évoluait lentement au cours du temps mais en décroissant continuellement, contrairement à ce que nous attendions puisqu'après une addition brutale d'acide correspondant par exemple au 1/4 de la neutralisation, l'équilibre devrait se réaliser par consommation d'ions H^+.

Lorsque l'on attend environ une heure que le pH se stabilise on obtient les résultats suivants : (température ambiante : 28°C)

f	pH	pK_a
1/4	3,30	2,66
1/2	2,94	2,65
3/4	2,70	2,62

Cependant l'opération en vase ouvert et surtout avec un barbotage d'azote présente un gros inconvénient quand le titrage est long. Comme on opère avec des bases relativement volatiles, celles-ci sont entrainées par l'azote hors de la solution, ce qui est effectivement décelable à l'odeur. L'équilibre :

$$B\,H^+ \rightleftharpoons B + H^+$$

est déplacé vers la droite avec départ de B et formation d'ions H^+ aux dépens de $B\,H^+$, ce qui diminue le pH. Notons que lorsqu'on opère avec un courant d'azote au-dessus de la solution pour réaliser une atmosphère inerte, le résultat est le même puisque l'on détruit l'équilibre phase vapeur - phase liquide surtout quand la solution est fortement agitée.

Nous avons donc utilisé une autre méthode qui consiste à laisser le système base-acide se stabiliser dans un flacon bien bouché et à mesurer le pH de la solution ensuite.

Nous avons déterminé ainsi les pK de nos thiazoles en prenant pour chacun d'eux une série de trois solutions correspondant aux degrés de neutralisation : 1/4, 1/2, 3/4. On laisse séjourner 3 heures dans un flacon bien bouché, en agitant de temps en temps. Après trois heures on prend le pH avec le pHmètre Radiometer et en attendant seulement une minute pour que l'électrode puisse s'équilibrer.

On obtient ainsi pour le thiazole :

f	pH	pK_a
1/4	3,38	2,76
1/2	3,01	2,76
3/4	2,83	2,87

Contrairement à ce que nous obtenions précédemment, le pK_a augmente avec le degré de neutralisation sans que nous trouvions une explication valable. Il en était ainsi pour tous les autres thiazoles. Sauf pour le thiazole, la moyenne des trois valeurs obtenues correspond exactement à la valeur obtenue pour la demi-neutralisation.

RESULTATS

Substituants	pK_a	pH à f=1/4	pH à f=1/2	pH a f=3/4
H	2,76	3,38	3,01	2,83
Me	3,27	3,74	3,395	3,13
Et	3,36	3,85	3,455	3,18
iProp	3,37	3,85	3,465	3,185
terBut	3,37	3,87	3,465	3,18

CONCLUSIONS

Nous avons d'abord obtenu pour le thiazole dans nos premiers titrages effectués avec l'appareil Metrohm, une valeur moyenne de pK_a = 2,26. Ensuite, en effectuant un titrage discontinu et en mesurant le pH par le pHmètre Radiometer, nous avons obtenu pK_a = 2,65. Enfin la prise du pH de solutions que l'on laisse s'équilibrer en flacons fermés donne 2,76. Notons que ALBERT et al. trouvaient 2,53 et NEALEY 2,58.

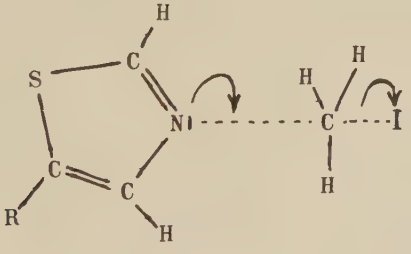
Dans ces conditions, il est inutile de faire un cal-

cul d'erreur. L'erreur commise sur le pH d'une telle solution, mesuré avec l'appareil Radiometer, précis et qui se stabilise rapidement, est au maximum de 0,01 unité pH. En faisant de nombreux essais, cette précision sur le pK_a ne serait certainement pas illusoire si elle n'était que le fait de l'appareil. Mais on vient de voir que le pH mesuré variait considérablement suivant la manière dont il est pris. Nous pensons que les valeurs que nous donnons par la méthode des solutions séparées et en flacons doivent se rapprocher le plus justement des valeurs exactes. Seule une étude approfondie de la mesure des pK_a par la méthode potentiométrique (contrôle de l'eau, étude de la stabilisation de l'équilibre, variation des concentrations initiales, étude de l'évaporation de la base) contrôlée par la méthode spectrophotométrique permettrait de donner des valeurs absolues sûres. Nous n'avons pas eu le temps malheureusement d'effectuer ce travail. De toute manière comme les valeurs des pK_a des thiazoles que nous avons mesurées varient dans un domaine restreint et que les mesures sont faites dans des conditions identiques, l'échelle relative des valeurs données ne peut être fausse ; c'est donc relativement entre eux que nous utiliserons ces résultats.

CINETIQUE DE QUATERNISATION DES ALKYL-5 THIAZOLES

Nous allons étudier du point de vue cinétique la réactions de l'iodure de méthyle sur les alkyl-5 thiazoles.

D'après les études similaires de H.C. BROWN (13) sur les alkyl-pyridines et de CARREGA (10) sur les alkyl-4 thiazoles, on sait que la réaction doit être d'ordre 2, la phase lente étant donc la formation du complexe activé :



Halogénure d'alkyle et solvant

Cette étude devant être étendue aux autres séries de bases thiazoliques et benzothiazoliques, il y a lieu de bien choisir les conditions de réaction pouvant s'appliquer à l'ensemble de ces bases pour des études comparatives valables. La réaction étant souvent très lente, il est important de choisir réactifs et solvants favorisant une grande vitesse.

On a donc choisi l'iodure de méthyle, le plus rapide comme halogénure, le plus stable et le moins encombré stériquement du point de vue alkyle.

Dans notre Laboratoire AZZARO (65) a montré par une étude de différents solvants que la vitesse était la plus grande dans le nitrométhane, dépassant celle dans le ni-

trobenzène bien que ce dernier ait un moment dipolaire légèrement plus élevé. Mais c'est surtout pour ses qualités de solvatation des produits de la réaction que le nitrométhane a été choisi. Ainsi CARREGA obtenait pour le thiazole dans le nitrobenzène une précipitation du sel quaternaire vers 30 % de réaction, pour une concentration 0,1 M. Dans le nitrométhane, même à 100 % de réaction et pour une concentration de 0,25 M, tous les produits sont solubles. Ceci est important puisque les sels quaternaires précipités accélèrent la réaction par une catalyse de surface selon PICKLES et HINSHELWOOD (10).

Le nitrométhane a un fort moment dipolaire et ceci est indispensable pour éviter l'effet de sel autant qu'il se peut, puisque la réaction, d'après son mécanisme, est sensible à une variation de la polarité du solvant.

NOTE

Le nitrométhane étant un pseudo-acide :

$$CH_3NO_2 \rightleftharpoons CH_2NO_2^- + H^+ \rightleftharpoons CH_2{=}NO_2H$$

forme nitro — ion aci — forme aci

On pourrait objecter à son emploi comme solvant, qu'il peut neutraliser une partie de la base, ce qui fausserait la cinétique. Mais TURNBULL et MARON (J. amer. chem. Soc. 65, 214 (1943)) ont mesuré la constante de dissociation du nitrométhane :

$$6{,}15 \cdot 10^{-11} \text{ à } 25°.$$

D'où $pK_a = 10{,}21$.

Le pK_a du thiazole étant de 2,76, on peut calculer la constante de l'équilibre :

$$CH_3NO_2 + C_3H_3NS \overset{K}{\rightleftharpoons} C_3H_3NSH^+ + CH_2{=}NO_2^-$$

$$K = \frac{10^{-10,21}}{10^{-2,76}} = 10^{-7,45} = 3{,}5 \cdot 10^{-8}$$

On trouve finalement que la quantité de thiazole neutralisé est inférieure à 0,1 %, ce qui est négligeable.

Concentrations et températures

Nous pouvions prévoir pour les alkyl-5 thiazoles des

vitesses assez élevées puisqu'aucune contrainte stérique ne gêna la réaction. En effet à 60° et pour une concentration 0,25 M, un essai sur l'éthyl-5 thiazole montre que l'on obtient plus de 45 % de réaction en deux heures. Cet espace de temps est trop restreint pour effectuer un nombre de dosages suffisant jusqu'à ce point de réaction. N'étant pas gêné par la précipitation des sels quaternaires, nous avons conservé cette concentration de 0,25 M et pris comme températures de cinétique 30° et 50°. De cette façon, toutes nos cinétiques, sauf celle du thiazole à 30°, s'effectuaient dans la journée, ce qui est très pratique. L'avantage d'une concentration plus élevée est une meilleure précision des dosages, son désavantage, le risque d'un effet sel qui ne devienne plus négligeable. L'avantage d'une basse température est de diminuer les réactions secondaires par décomposition de l'iodure de méthyle.

Equation de vitesse représentative des réactions du second ordre

Si la réaction est du second ordre et non équilibrée,
si a est la concentration initiale égale pour les deux réactifs,
si x est la quantité de chacun d'eux transformée au temps t,

on a : $v = \frac{dx}{dt} = k\,(a - x)^2$

pour $t = 0$) $\quad k\,t = \frac{I}{a - x} - \frac{I}{a}$
$x = 0$ (

ou : $\frac{a}{a - x} - I = a\,k\,t$

Ecrire ceci suppose que lorsque la concentration des deux réactifs est a on est dans les conditions : $t = 0$
$x = 0$

Ce que l'on mesure, c'est un volume v_I d'acide perchlorique au temps t_I, un volume v_2 au temps t_2 et ainsi de suite. La concentration au temps 0 correspond à un certain volume v_0 d'acide perchlorique.

On a : $\frac{v_0}{v_I} = \frac{a}{a - x_I}$

On pose : $\frac{v_0}{v_I} - I - y_I$

$$t_I - t_0 - x_I$$

On obtient ainsi les coordonnées du premier point de la droite $y - \alpha x + \beta$; avec $\alpha - a\,k$ et $\beta - 0$. De même pour les autres.

On trace ensuite la droite des moindres carrés qui donne a k , pente de la droite, d'où k.

Si on modifie t_o d'une valeur quelconque, tous les x sont modifiés de cette même valeur, et la droite des moindres carrés est seulement translatée parallèlement à l'axe des x. a k n'est pas modifié.

De même remarquons que a, donc v_o, peut être pris de façon quelconque arbitrairement. En effet, les y_i sont calculés par la formule :

$$y_i - \frac{v_o}{v_i} - I$$

v_o étant une constante

Si on avait pris $v_o + c$, c constante arbitraire, on aurait en posant : $c - u\,v_o$, u constante,

$$v_o + c - v_o\,(I + u)$$

d'où : $\frac{v_o + c}{v} - \frac{v_o}{v}\,(I + u)$

Ainsi la droite $y - \alpha x$ est modifiée d'une translation par rapport à l'axe des y d'une part et d'autre part sa pente devient (I + u) a k.

Mais la concentration initiale qui était :

$$a - \frac{v_o\ N}{n}$$

N - normalité de l'acide perchlorique

n - nombre de ml de solution de base

devient :

$$a - \frac{v_o\,(I + u)\ N}{n} - a\,(I + u)$$

par conséquent, k n'a pas varié.

Cela est évident du moment que la réaction n'est pas équilibrée par hypothèse, donc que la réaction garde la même constante de vitesse quelles que soient les concentrations des réactifs du moment que celles-ci sont égales.

Droite des moindres carrés
Estimation de l'erreur

La meilleure estimation de la pente de la droite : $y = \alpha x + \beta$ est donnée par la méthode des moindres carrés.

On suppose x connu sans erreur. La somme des écarts

$$A = \Sigma (y_i - \alpha x_i - \beta)^2$$

doit être minimum.

On choisit α et β pour qu'il en soit ainsi, d'où :

$$\frac{\partial A}{\partial \alpha} = \Sigma - 2 x_i (y_i - \alpha x_i - \beta) = 0$$

$$\frac{\partial A}{\partial \beta} = \Sigma - 2 (y_i - \alpha x_i - \beta) = 0$$

soit
$$\begin{cases} \alpha \Sigma x_i^2 + \beta \Sigma x_i - \Sigma x_i y_i = 0 \\ \alpha \Sigma x_i + n \beta - \Sigma y_i = 0 \end{cases}$$

D'où on tire α et β.

$$\alpha = \frac{n \Sigma x_i y_i - \Sigma x_i \Sigma y_i}{n \Sigma x_i^2 - (\Sigma x_i)^2}$$

On pose $\Sigma y_i = n \bar{y}$ et $\Sigma x_i = n \bar{x}$

D'où :
$$\begin{cases} \alpha = \dfrac{\Sigma x_i y_i - n \bar{x} \bar{y}}{\Sigma x_i^2 - n \bar{x}^2} \\ \beta = \bar{y} - \alpha \bar{x} \end{cases}$$

Pour l'estimation de l'erreur par la méthode stastistique, on utilisera les formules données par CARREGA (10)

$$|\alpha - a| \leq t_{p,n-2} \cdot s'_a$$

avec :

$$s'^2_a = \frac{\sum (y'_i - y_i)^2}{n - 2} \cdot \frac{I}{\sum (x_i - \bar{x})^2}$$

$$| \beta - b | \leq t_{p,\ n-2} \cdot s'_b$$

avec $s'^2_b = \frac{\sum (y'_i - y_i)^2}{n - 2} \cdot \left(\frac{I}{n} + \frac{\bar{x}^2}{\sum (x_i - \bar{x})^2} \right)$

Calcul de k

La droite des moindres carrés donne $\alpha = a\ k$, a pouvant être pris arbitrairement, on ne fait pas d'erreur sur cette donnée. Par conséquent l'erreur relative sur k est égale à celle sur a k calculée statistiquement. Mais il y a lieu de tenir compte de la dilatation du nitrométhane avec la température. En effet on se donne en réalité v_0 qui correspond à une certaine quantité de base. Comme on mesure les quantités de base à 20°C, les concentrations de la base aux températures de réaction : 30° et 50° sont multipliées par les facteurs :

$\frac{d_{20}}{d_{30}}$ et $\frac{d_{20}}{d_{50}}$, d_{20}, d_{30} et d_{50} étant les densités aux températures correspondantes du nitrométhane.

On a : $d_{15°} = 1,14476$

$d_{25°} = 1,13118$

$d_{30°} = 1,13453$

(Organic Solvents. WEISSBERGER, Interscience, 1955).

La variation est linéaire dans ce domaine de température.

On en déduit par extrapolation :

$d_{20°} = 1,1379$

$d_{50°} = 1,0976$

On peut donc malgré tout faire une erreur sur a, si les volumes mis au départ sont pris à une température suffisamment différente de 20°.

Calcul de A et de E

Relation d'ARRHENIUS : $k = A \cdot e^{-\frac{E^*}{RT}}$

$$\text{Log } k = \text{Log } A - \frac{E^*}{RT}$$

$R = 1{,}98719 \cdot 10^{-3}$ Kcal/d° . mole

$$\log k = \log A - \frac{E^*}{4{,}5757 . T}$$

$$E^* = -\frac{\left(\Delta \log k\right)_{30}^{50}}{\left(\Delta \frac{I}{T}\right)_{30}^{50}} \cdot 4{,}5757$$

en posant : $\dfrac{\left(\Delta \log k\right)_{30}^{50}}{\left(\Delta \frac{I}{T}\right)_{30}^{50}} = Z$

on a : $\log k_{25} = \log k_{50} + Z \cdot \left(\Delta \frac{I}{T}\right)_{50}^{25}$

$$\log A = \log k_{25} + \frac{E^*}{4{,}5757 . T}$$

d'ou : $\log A = \log k_{25} - \frac{Z}{298{,}15}$

Calcul de ΔH^* et de ΔS^*

On a : $k = \frac{K T}{h} \cdot e^{-\frac{\Delta G^*}{RT}}$ (Théorie de l'état de transition)

K - constante de Boltzmann
h - constante de Planck

avec $\Delta G^* = \Delta H^* - T . \Delta S^*$

$$\text{Log } \frac{k}{T} = \text{Log } \frac{K}{h} - \frac{\Delta G^*}{RT}$$

en logarithmes décimaux et en multipliant par R :

$$4{,}5757 \log \frac{k}{T} = 47{,}2166 - \frac{\Delta H^* \cdot 10^{-3}}{T} + \Delta S^*$$

ΔH^* en kilocalories
ΔS^* en calories/degré

En posant $4,5757 \log \frac{k}{T} = Y$

on a : $\Delta H^*_{30-50} = \frac{\left(Y\right)_{30}^{50}}{\left(\frac{I}{T}\right)_{30}^{50}}$

$$\Delta S^*_{30-50} = Y_{50} - 47,2166 + \frac{\Delta H^*}{T_{50}} \cdot 10^3$$

Comme on a la relation :

$$E = \Delta H^* + R\,T$$

On en tire :

$$\Delta H^*_{25} = E - 0,59$$

$$\Delta S^*_{25} = 4,5757 \,(\log A - 13,23)$$

en remplaçant ΔH^* par $E - 0,59$ et $\log k_{25}$ par son expression en fonction de $\log A$ dans la relation ΔH^* et ΔS^*.

PARTIE EXPERIMENTALE

METHODE DE DOSAGE

L'avancement de la réaction est déterminé par le dosage à intervalles de temps choisis, d'ampoules scellées identiques contenant les réactifs.

On peut titrer les ions iodures formés, par la méthode de VOLLARD, mais il est plus précis de doser la base restante, l'iodure de méthyle n'étant pas insensible à l'action des ions Argent.

H.C. BROWN puis CARREGA utilisèrent cette méthode avec l'acide perchlorique en milieu acétique comme réactif et le violet de méthyle comme indicateur. L'acide perchlorique est l'acide le plus fort connu et il est presque complètement dissocié dans l'acide acétique. C'est le réactif de choix pour titrer les amines tertiaires colorimétriquement et potentiométriquement. Mais avec les thiazoles, bases très faibles, le virage est peu net avec le violet de mé-

thyle. La coloration passe du violet au bleu, du bleu au vert et du vert au jaune. S'il est déjà délicat pour un oeil exercé d'apprécier le point d'équivalence qui se produit lorsque la teinte passe du bleu au vert, on risque des erreurs systématiques en changeant d'opérateur. De plus CARREGA signale que la présence d'eau on un excès d'anhydride acétique perturbe le dosage. Nous avons pu suppri - mer l'indicateur et ses inconvénients par un dosage potentiométrique grâce au potentiographe Metrohm E 336, appareil automatique, enregistreur, pour toute potentiométrie. Une burette à piston Metrohm est couplée rigidement avec l'avancement du papier gradué en ml en abscisses. Le stylet inscripteur se déplace suivant les ordonnées, graduées en unités pH ou en mv. L'appareil peut aussi tracer directement la courbe différentielle :

$$\frac{dE(mv)}{dt}$$, t étant le temps.

Tous nos titrages ont été effectués en différentiel, la précision sur la détermination du point d'équivalence étant bien meilleure ainsi. Néanmoins la mise au point a été longue et délicate.

Nous avons utilisé une électrode combinée verre - calomel Metrohm type EA 121 X. Elle nous a donné de meilleurs résultats que l'électrode du type U. C'est sans doute grâce au système de l'électrode combinée que nous avons pu effectuer sans inconvénient ces dosages en milieu non aqueux. Avec ces électrodes, la solution dans laquelle plonge l'élément au calomel est en communication avec la solution à doser par un tampon poreux situé à moins de 1/2 cm de l'élément en verre. Cette faible distance compense la forte résistivité du milieu extérieur, donnant à l'ensemble une résistance acceptable.

Pour obtenir un bon pic, dE(mv) doit être le plus grand possible dans le temps dt le plus petit possible.

dE(mv) dépend de la force de la base et de la dilution. On ne peut agir dans une faible mesure que sur la dilution. CARREGA, de même que BROWN, utilisaient des solutions décinormales. Nous avons pris des solutions deux fois et demie plus fortes tant pour les bases que pour l'acide titrant. Les pics sont plus aigus et la précision sur le dosage est ainsi améliorée. Les ampoules à doser contenant 10 ml de solution de base, on doit y ajouter environ 30 ml d'acide acétique, le minimum de volume dosable étant de

l'ordre de 40 ml.

dt dépend entièrement de l'opérateur. L'appareil permet de régler les vitesses d'addition du réactif. La burette se vide en des temps compris entre environ 80 et 2 minutes pour les positions I et 10 de l'échelle arbitraire des vitesses.

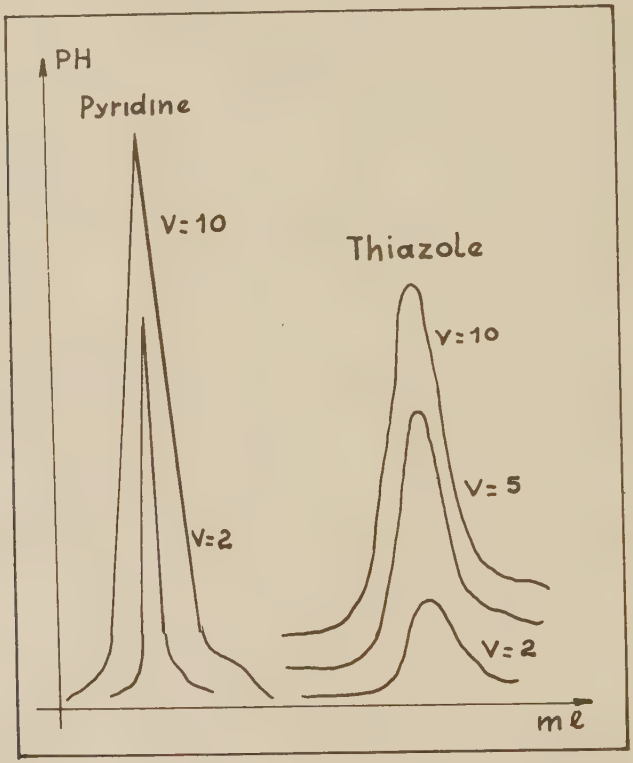


Fig.N°12 - Différentes courbes de titrage en différentiel suivant la force de la base et la vitesse d'addition du réactif.

Plus la vitesse est grande, plus le pic est élevé (figure ci-contre 12), mais il est aussi plus large et à partir d'une certaine vitesse, on ne gagne plus rien en précision. La vitesse optima sera fonction de la force de la base et de la dilution. Par exemple : v-2 ou 3 pour la pyridine ou le phtalate, 5 ou 6 pour le thiazole 0,25N et v-10 pour le thiazole 0,025N. La solution doit être rendue homogène dans le temps le plus court, ceci est le facteur le plus important. Pour cela, trois conditions essentielles : l'arrivée de l'acide doit se faire sur le coté et assez

près (1 cm environ) de la surface du liquide ; l'agitation doit être très forte, même turbulente ; le vase de titrage doit être rempli au minimum (niveau 1 sur la figure N°13).

En effet le liquide situé entre les niveaux 1 et 2 est plus faiblement agité. Le meilleur moyen de régler l'appareil du point de vue agitation est d'opérer en solution 10 fois plus diluée. Dès que l'on a des pics acceptables pour cette dilution, on obtient des pics excellents et à vitesse plus faible pour des solutions concentrés.

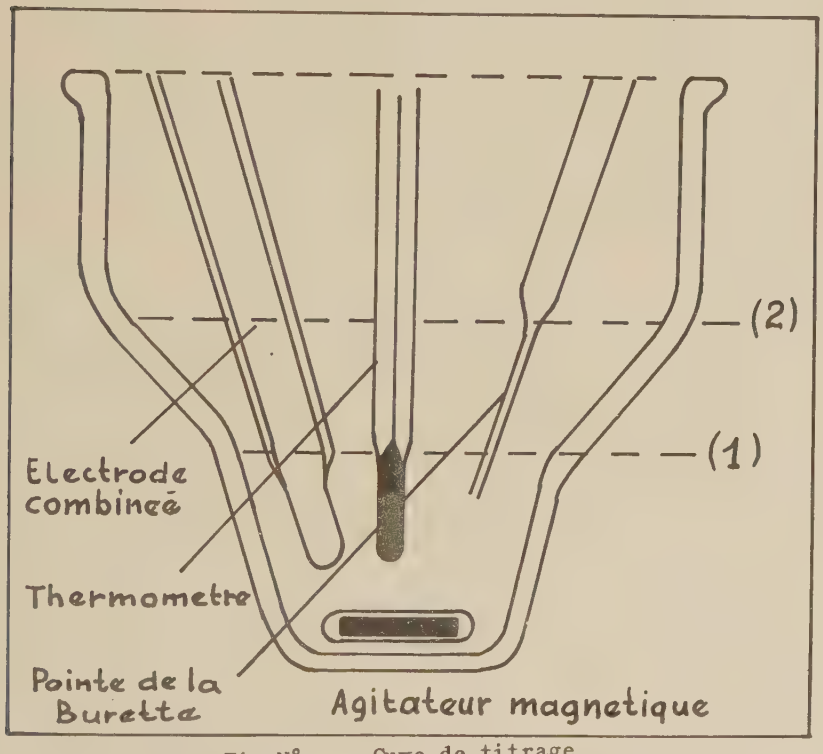


Fig.N°13 - Cuve de titrage

Tous les facteurs d'homogénéisation cités sont importants. Il suffit que l'un d'entre eux soit défectueux pour avoir un mauvais pic. Le plus important est peut-être le niveau du liquide. Chaque fois que le vase de titrage a été rempli jusqu'au niveau (2), les pics ont été tronqués (figure 14).

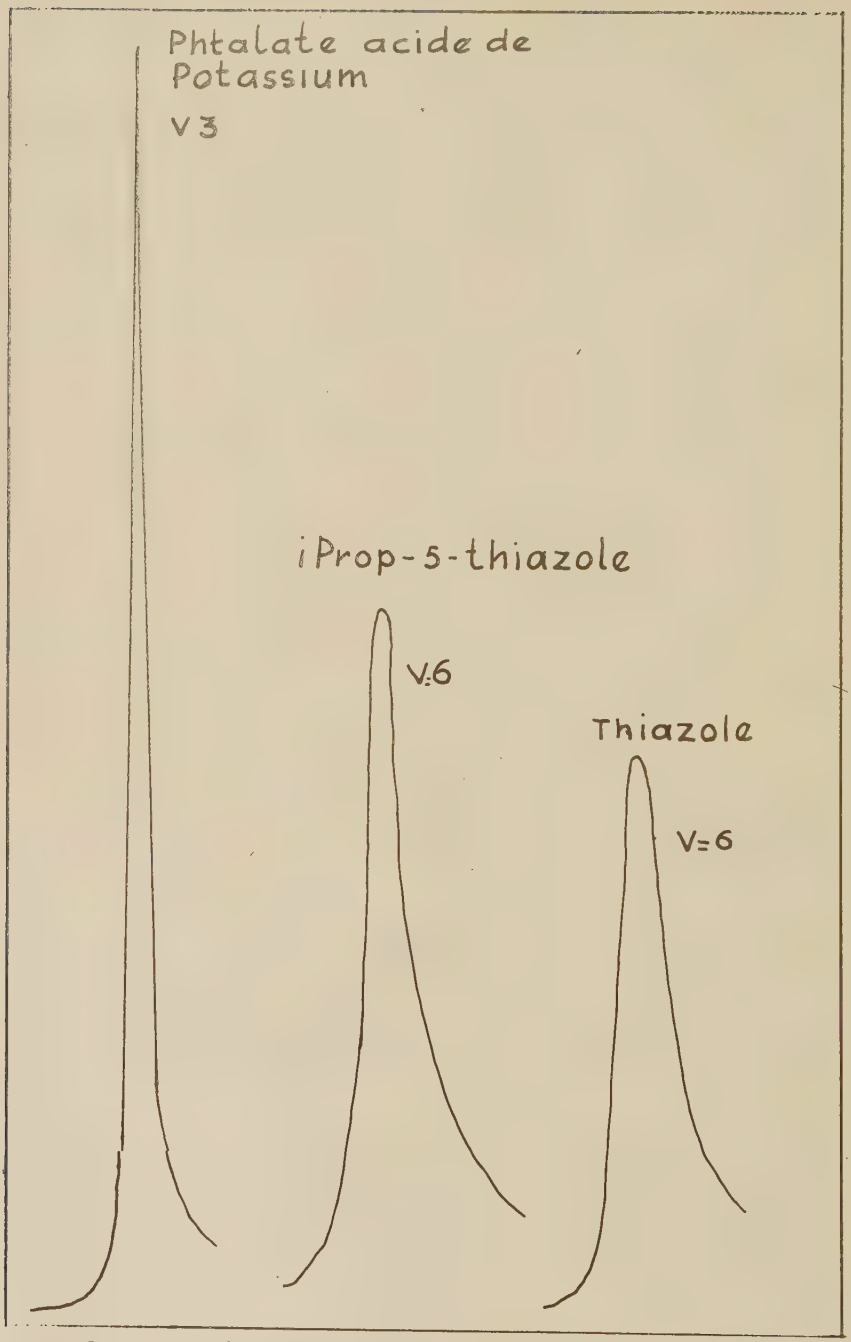


Fig.N° 14 - Différentes courbes de titrage obtenues dans les meilleures conditions d'agitation. L'isopropyl-5-thiazole donne un pic plus élevé que le thiazole parce que c'est une base plus forte.

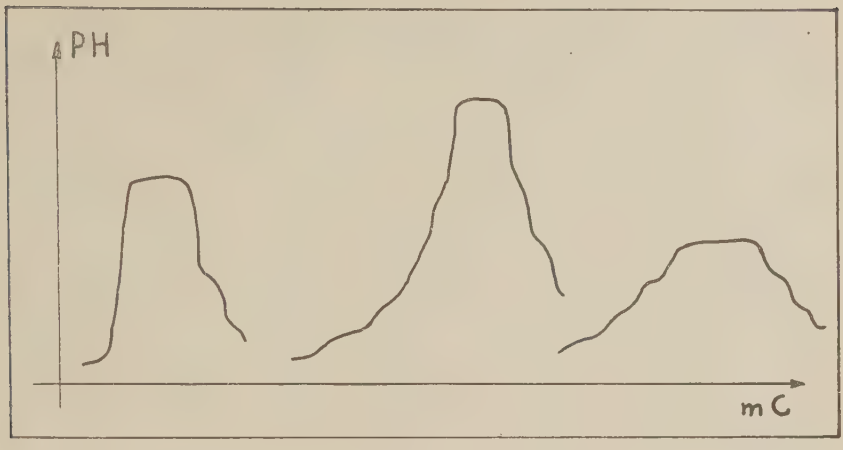


Fig.N°15 - Différentes courbes de titrages défectueux dus à une mauvaise agitation.

SOLUTION D'ACIDE PERCHLORIQUE

La solution d'acide perchlorique dans l'acide acétique se prépare en deux temps :

- Préparation d'une solution concentrée par réaction de la solution à 70 % dans l'eau avec l'anhydride acétique. Dosage approximatif.

- Dilution par l'acide acétique, ajustage au titre voulu et dosage.

Nous avons préparé la solution concentrée selon la méthode indiquée par H.C. BROWN (13). Dans un ballon à trois tubulures, refroidi par un bain glace-sel, muni d'un agitateur, d'une ampoule à brome et d'un réfrigérant à reflux, on place 1.800 g d'anhydride acétique (17,5 moles) auquel on ajoute goutte à goutte par l'ampoule à brome 1025g d'acide perchlorique "Merck" à 69-70 % dans l'eau. Au début la réaction est très violente. On règle le goutte à goutte de façon que la température ne dépasse pas 15°. A la fin on obtient une solution visqueuse que l'on dilue à environ 3 l par addition de 600 ml d'acide acétique R.P. La solution obtenue est environ 2,7 N. On la dilue ensuite 10 fois. L'acide titrant doit être de l'ordre de 0,270 N de façon que 9 ml d'acide dosent une ampoule en début de cinétique.

STANDARDISATION DE L'ACIDE PERCHLORIQUE

L'acide peut être titré par rapport à la pyridine, au bicarbonate de soude, à l'acétate de soude ou au phtalate acide de potassium. C'est ce dernier que nous avons choisi.

On pèse environ 0,3 g de phtalate dans un petit bécher et on ajoute 20 ml d'acide acétique R.P. On effectue la dissolution à chaud en agitant. Après refroidissement on verse dans le vase de titrage en rinçant soigneusement le bécher avec un jet d'acide acétique et on dose avec l'appareil Metrohm. Les pics sont très élevés et très aigus. La lecture s'effectue sans ambiguité au 1/100 ml.

Phtalate en g PM = 204,22	ml d'acide à 20°	Normalité
0,2711	4,88	0,2720
0,2860	5,17	0,2709
0,2320	4,18	0,2718
0,3266	5,90	0,2711
0,4375	7,89	0,2715
0,2506	4,53	0,2709
0,2835	4,64	0,2712

D'où N = 0,2713 à 20° $\pm$ 0,0007

LE NITROMETHANE

Cinq kilos de nitrométhane "purum" de Fluka (Eb° = 98°-101°) sont séchés une nuit sur chlorure de calcium. Le nitrométhane peut être séché sur anhydride phosphorique, mais il contient des aldéhydes, surtout du formaldéhyde et de l'acétaldéhyde qui donnent des résines blanches avec l'anhydride phosphorique, résines qui engorgent les têtes de colonnes de distillation.

Nous avons donc préféré sécher sur chlorure de calcium et éliminer les dernières quantités d'eau par azéotropie (Organic Solvents. WEISSBERGER, Interscience, 1955).

On distille sur une colonne de 25 plateaux théoriques à remplissage d'anneaux Dixon Gauze 1/16 x 1/16 inch en acier inoxydable.

Après 200 ml de tête et 300 ml d'azéotrope passant à 84°, le nitrométhane recueilli (environ 4 l) passe sur 1/10 de degré Eb° = 101°2 sous 755 mm Hg.

SOLUTION D'IODURE DE METHYLE

On dispose d'iodure de méthyle distillé et ayant séjourné sur poudre d'argent pour supprimer les ions iodures.

On pèse une mole soit 141,95 g d'iodure de méthyle que l'on dissout dans le nitrométhane et on étend à 200 ml dans une fiole jaugée.

Le dosage de cette solution s'effectue selon la méthode indiquée par H.C. BROWN (13). 7 ml de la solution d'iodure de méthyle sont écoulés de la burette dans 50 ml, exactement mesurés à la pipette, de solution alcoolique de nitrate d'argent environ décinormale. Après une nuit on dose l'excès de nitrate d'argent par une solution de sulfocyanure 2/10 N en présence de quelques gouttes de sel de Mohr et de quelques ml d'acide nitrique 2 N. Les essais à blanc sont effectués avec 7 ml de nitrométhane pur.

La solution d'iodure de méthyle précédemment préparée étant 0,493 N, elle a été ajustée à 0,500 N par l'addition de 2 g soit 0,88 ml d'iodure de méthyle, par l'intermédiaire d'une pipette à piston, graduée au 1/100.

SOLUTIONS DES BASES

On pèse 0,25 mole de la base dans une petite fiole de 250 ml forme basse, grâce à une pipette à piston. La base en est ensuite extraite par dissolution dans le nitrométhane et la solution amenée exactement à 500 ml dans une fiole jaugée. On obtient ainsi une solution 0,5 M. Cette solution est dosée par l'acide perchlorique standard.

On a vérifié que le titre de la base ne variait pas, que l'on soit ou non en présence d'iodure de méthyle et après congélation et décongélation d'une ampoule. Même au bout de 5 minutes de réaction à 30° et à 50°, l'avancement de la réaction n'est pas mesurable.

BAIN THERMOSTATIQUE

Ce sont des cuves en cuivre de 50 l remplies d'éthylène glycol, agité par deux hélices à axe vertical. Le chauffage est régulé par un thermomètre Vertex à contact au 1/10 de degré. La température du bain est contrôlée avec des thermomètres étalons au 1/20°. Les températures utilisées sont : 30°0 $\pm$ 0,05° et 50°0 $\pm$ 0,05.

PREPARATION DES AMPOULES

Les ampoules utilisées sont des ampoules pour produits pharmaceutiques en verre mince (fig. 16)

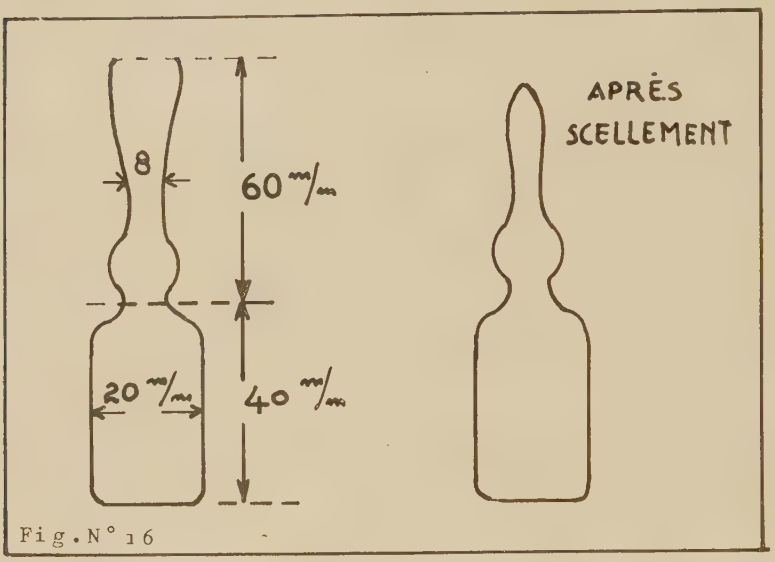


Fig.N° 16

Il est inutile de les nettoyer. Un simple jet d'azote sec suffit à évacuer les poussières qui pourraient s'y trouver. Pour une cinétique à une température donnée, on remplit environ 20 à 30 ampoules en série.

On y verse d'abord la solution de base (5 ml) avec une burette à piston Metrohm de 20 ml au 1/100. Le bec effilé de la burette plonge au fond de l'ampoule. Après remplissage chaque ampoule est placée dans un support plongeant dans un mélange réfrigérant trichloréthylène carboglace. La solution de base s'y solidifie. On verse ensuite la solution d'iodure de méthyle (5 ml) avec une burette de 25 ml au 1/20. Les ampoules sont scellées après congélation totale du mélange réactionnel. Cette congélation est nécessaire pour éviter de décomposer de l'iodure de méthyle, très volatil, au moment du scellement. Il faut éviter pour la même raison que du liquide ne subsiste sur les bords de la pointe de l'ampoule. Sinon on remarquerait un brunissement caractéristique au scellement.

Il importe d'avoir la meilleure précision sur la quantité de base puisque c'est le dosage de celle-ci qui per-

met de suivre la réaction. D'autre part l'erreur faite sur le volume d'iodure de méthyle n'est pas suffisante (inférieure à 1 %) pour modifier la vitesse de disparition de la base au-delà des limites d'erreur admissible.

Quand toutes les ampoules sont scellées, on les place dans un étui en matière plastique pouvant recevoir 40 ampoules. On les plonge alors toutes d'un seul coup dans le bain thermostatique.

Pour déterminer le temps zéro de la cinétique, on a fait un essai préalable de mise en température d'une ampoule congelée ouverte et munie d'un thermomètre. Il faut une minute à 50° et 1 minute 45 secondes à 30° pour effectuer la décongélation. Cinq minutes au total sont nécessaire pour amener l'ampoule à 1/2 degré en-dessous de la température du bain, que ce soit à 30° ou à 50°. C'est l'espace de temps au bout duquel nous avons commencé l'étude cinétique. En aucun cas il n'a été possible de mesurer un avancement de la réaction au bout de cette période de cinq minutes.

DETERMINATION DE L'AVANCEMENT DE LA REACTION

L'étui à ampoules ayant été plongé dans le bain thermostatique on effectue un dosage de 4 ampoules cinq minutes après le départ. Ensuite on dose des couples d'ampoules à intervalles de temps choisis de telle sorte que les points obtenus (10 en moyenne) se répartissent régulièrement de 0 % à 40-50 % de réaction.

Au temps choisi on sort deux ampoules en même temps, que l'on congèle immédiatement dans un bain réfrigérant. Une ampoule est ensuite lavée dans un courant d'eau, puis nettoyée par un peu d'acétone et ouverte à son extrémité grâce à un couteau à verre. Les ampoules sont en légère surpression. Le contenu de l'ampoule est écoulé dans le vase à titrage. L'ampoule est rincée trois fois avec un jet de pipette contenant de l'acide acétique et le tout est porté sur l'appareil Metrohm. Une même feuille de papier d'enregistrement sert pour une cinétique à une même température (figure 17).

On effectue deux dosages par point, au cas ou une ampoule serait défectueuse, qu'elle soit mal scellée ou qu'elle se soit cassée à l'ouverture. Nous n'avons eu à éliminer ainsi que deux ampoules sur 250 dosées au cours de toutes nos cinétiques.

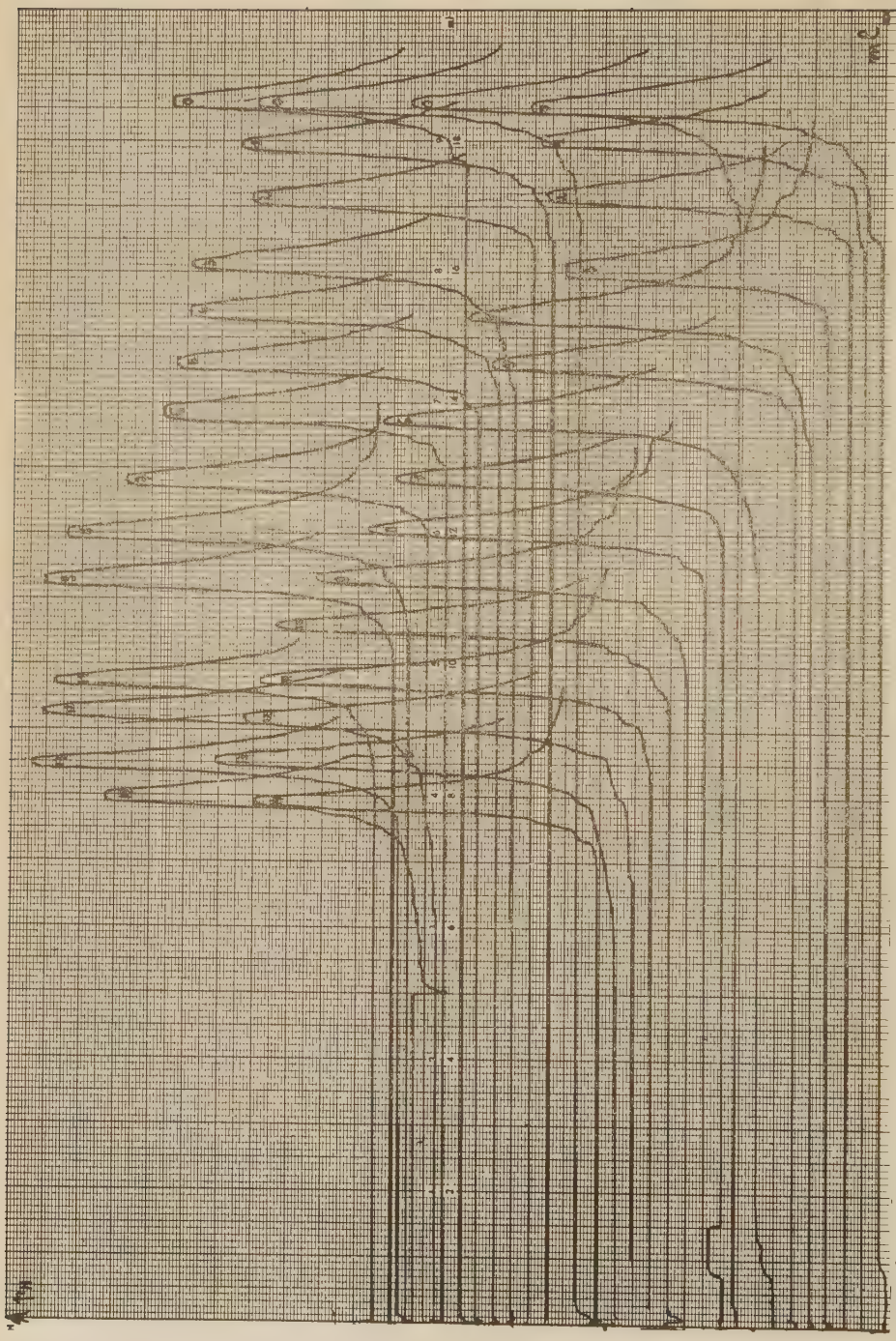


Fig.N°17 - Enregistrement des courbes de titrages correspondant à la cinétique de l'isopropyl-5 thiazole à 50° C.

Pour le thiazole, l'opération a duré 34 heures à 30 et 8 heures à 50°. Pour les alkyl-5, la durée moyenne de la cinétique est de 15 heures à 30° et de 5 heures à 50°.

Pour un même thiazole, les deux cinétiques à 30° et à 50° sont menées de front et se terminent dans la journée sauf dans le cas du thiazole lui-même à 30°.

La salle de cinétique se trouvant dans un sous-sol, la température ambiante y variait peu au cours d'une journée (2 degrés maximum). Ainsi nous avons pris la température ambiante moyenne de chaque cinétique pour déterminer le titre de l'acide perchlorique suivant les corrections de dilatation pour l'acide acétique indiquées par HERD (13),

$$N_I = \frac{N_0}{I + 0{,}001 (t_I - t_0)}$$

Bien que nous ayions poussé certaines cinétiques à plus de 80 % de réaction, il n'y a jamais eu précipitation du sel quaternaire, même pour le thiazole.

Après tracé des graphiques sur des feuilles de 450 x 600 mm on s'aperçoit que tous les points s'alignent exactement pour toutes les cinétiques jusqu'à 30-35 % de réaction, vérifiant l'ordre 2 supposé. Ensuite la cinétique quitte le second ordre et cela pour tous les thiazoles, aussi bien à 30° qu'à 50°, la courbe s'infléchissant vers le haut. Cet effet est très faible. L'écart atteint son maximum pour 50-60 % de réaction. Il est de 5 % environ sur y = a k t mesuré a 1 % près. A ce moment-là la courbe change de courbure et s'infléchit rapidement vers le bas dès 75 % (figure 18).

Le premier effet accélérant la réaction est vraisemblablement dû à l'effet sel. Cet effet sel est très important dans un solvant non polaire comme le tétrachlorure de carbone (66); mais devient très faible dans des solvants comme le nitrométhane ou le nitrobenzène, d'autant plus que la concentration est plus faible. CARREGA et BROWN ne l'ont pas observé, mais ils opéraient à des concentrations 2,5 fois plus faibles que nous, dans le nitrobenzène où l'effet est peut-être plus faible et surtout la dispersion des points donnée par le violet de méthyle est plus grande. Quand à l'infléchissement dû à l'équilibre, nous ne l'avons observé qu'une fois, pour l'éthyl-5 thiazole à 50°, ayant poussé la réaction au-delà de 80%. Cet effet ne devient nettement sensible que pour plus de 70% de réaction. De toutes façons les droites des moindres carrés ont été tracées pour des points correspondant à moins de 35 % de réaction dans tous les cas. Le minimum de pointage pour chaque droite étant au moins de 12.

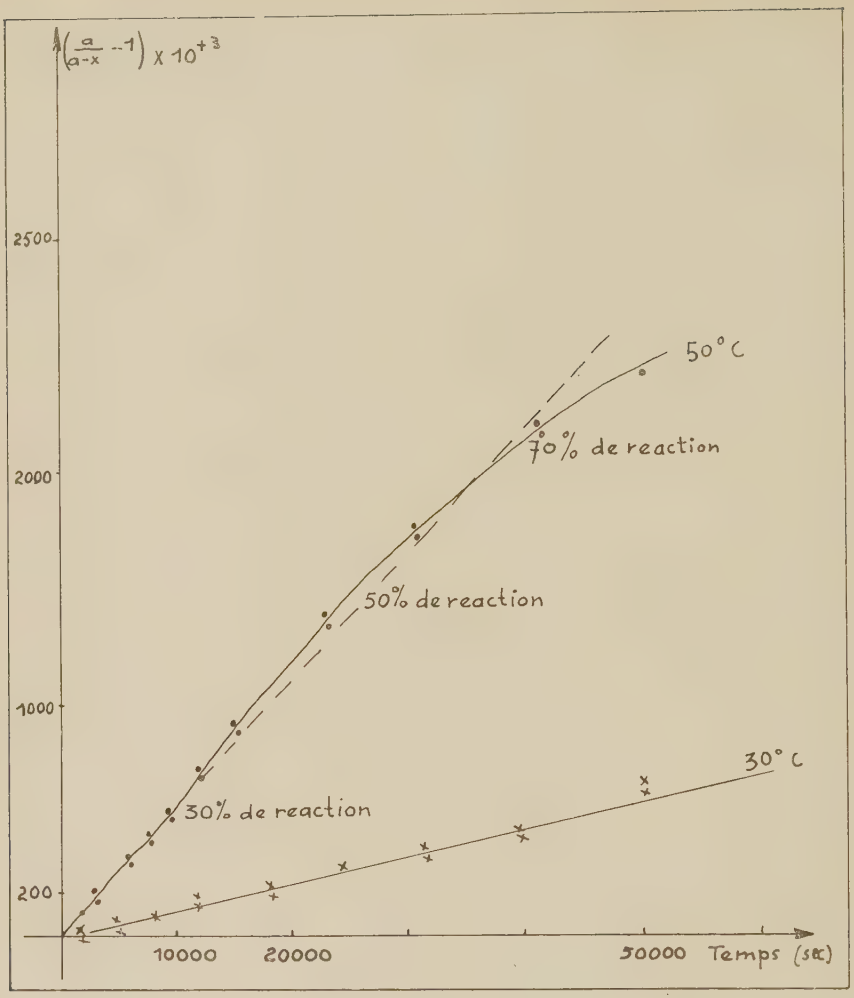


Fig.N°18- Cinétique de l'éthyl-5 thiazole à 30° et 50°.

EXEMPLE DE CINETIQUE

Cas du thiazole à 30°

Chaque ampoule contient :
- 5,00 cm^3 à 20° de solution de thiazole 0,505 M
- 5,00 cm^3 à 20° de solution d'iodure de méthyle 0,500M

Acide perchlorique - 0,2713 N à 20°.

N° ampoule	Heure du dosage	Durée en sec.(x)	Nombre de ml d'ac. perchlorique	$\frac{v_0}{v} - 1$ (y)	$y_{calculé}$	$\Delta y.10^4$ +	$\Delta y.10^4$ -
0	11^h15	0	9,33				
0'	"	"	9,35				
1	12^h30	4500	9,17	0,0196	0,0189	7	
1	"	"	9,15	0,0218	0,0189	29	
2	15^h32	15420	8,68	0,0772	0,0788		16
2'	"	"	8,67	0,0784	0,0788		4
3	18^h32	26220	8,22	0,1375	0,1380		5
3'	"	"	8,22	0,1375	"		5
4	21^h20	36300	7,84	0,1936	0,1932		6
4'	"	"	7,88	0,1865	"		67
5	24^h50	48900	7,38	0,2669	0,2622	47	
5'	"	"	7,41	0,2618	"		4
6	28^h45	62760	6,98	0,3395	0,3382	13	
6'	"	"	6,96	0,3434	"	52	
7	32^h20	75900	6,61	0,4145	0,4102	83	
7'	"	"	6,67	0,4018	"		84
8	36^h02	89220	6,25	0,4960	0,4832	128	
8'	"	"	6,28	0,4888	"	56	
9	40^h15	104400	5,92	0,5794	0,5664	130	
9'	"	"	5,95	0,5714	"	50	
10	45^h07	121920	5,55	0,6847	0,6624	223	
10'	"	"	5,57	0,6786		132	

La solution de thiazole avait été dosée seule auparavant.

Quatre dosages avaient donné respectivement :
9,32 ml ; 9,35 ml ; 9,35 ml ; 9,30 ml d'acide perchlorique à 24°. 9,35 ml correspondant à la concentration de : 0,505 M.

La droite des moindres carrés a été calculée pour les 7 premiers points doubles, soit 14 points en réalité. Les trois derniers sont nettement au-dessus de la droite et ont été éliminés bien que l'écart soit inférieur à 5 %.

On a :

$\Sigma x = 540,000 \cdot 10^{3}$ $\qquad \bar{x} = 38,5714 \cdot 10^{3}$

$\Sigma y = 2879 \cdot 10^{-3}$ $\qquad \bar{y} = 205,6429 \cdot 10^{-3}$

$$n (\bar{x})^2 = 20828,5714 \cdot 10^{6}$$

$$n \bar{x} \bar{y} = 111047,1429$$

$\Sigma x^2 = 28708,0848 \cdot 10^{6}$

$\Sigma x y = 154226,8860$

D'où :

$$\alpha = a k = \frac{\Sigma x y - n \bar{x} \bar{y}}{\Sigma x^2 - n \bar{x}^2} = \frac{43179,7431}{7879513380} = 5,480\ 10^{-6}$$

$$\beta = \bar{y} - \bar{x} = -0,00573$$

L'équation de la droite est donc :

$$y = 5,48\ 10^{-6} . x - 0,00573$$

d'où l'on peut tirer :

$$x_o = 1046 \text{ Sec. } (17'26")$$

- Calcul de l'erreur sur α -

$\Sigma (\Delta y)^2 = 19.740.10^{-8}$

$$\frac{\Sigma (\Delta y)^2}{n - 2} = \frac{19740}{12} \cdot 10^{-8} = 1645 \cdot 10^{-8}$$

$t_{0,05,\ 12} = 2,18$ (Constante de STUDENT)

En remarquant que $\Sigma (x_i - \bar{x})^2 = \Sigma x^2 - n \bar{x}^2$ qui est le dénominateur de la pente de la droite des moindres carrés, on a :

$$\text{erreur} \leqslant \frac{2,18}{5,48 . 10^{-6}} \cdot \frac{1645 . 10^{-8}}{7879 . 10^{6}} = 0,018$$

soit une précision de 1,8 %.

La température ambiante moyenne pendant la cinétique ayant été de 24°C, le titre de l'acide perchlorique qui était 0,2713 à 20°C devient :

$$\frac{0,2710}{1,004} = 0,2702$$

D'autre part le volume des 10 ml de solution de nitrométhane pris à 20° doit être corrigé pour la température de 30° du facteur :

$\frac{d_{20}}{d_{30}} = \frac{I}{0,9882}$ dû à la dilatation du nitrométhane. La concentration a du thiazole dans l'ampoule durant la cinétique est donc :

$$\frac{9,35 \cdot 0,2702}{10} \cdot 0,9882 = 0,2497$$

Par conséquent : $k_{30°} = \frac{5,480 \cdot 10^{-6}}{0,2497} = 21,95 \cdot 10^{-6}$

précision 1,8 %.

RESULTATS

Equations des droites des moindres carrés.

- Thiazole à 30° : $y = 5,4800 \cdot 10^{-6} \cdot x - 0,00573$
  $x_o = 1046$ sec.
  $a = 0,2497$

  à 50° : $y = 25,9782 \cdot 10^{-6} \cdot x - 0,00593$
  $x_o = 228$ sec.
  $a = 0,2435$

- Méthyl-5 thiazole
  à 30° : $y = 10,5581 \cdot 10^{-6} \cdot x - 0,00200$
  $x_o = 189$ sec.
  $a = 0,2486$

  à 50° : $y = 51,231 \cdot 10^{-6} \cdot x - 0,00131$
  $x_o = 25,5$ sec.
  $a = 0,24265$

- Ethyl-5 thiazole
  à 30° : $y = 11,5673 \cdot 10^{-6} \cdot x - 0,00025$
  $x_o = 21,6$
  $a = 0,2493$

  à 50° : $y = 55,92967 \cdot 10^{-6} \cdot x - 0,000124$
  $x_o = 2,2$ sec.
  $a = 0,2434$

- Isopropyl-5 thiazole
  à 30° : $y = 13,0205 \cdot 10^{-6} \cdot x - 0,00673$
  $x_o = 516$ sec.
  $a = 0,2493$

à 50° : $y = 59,466 \cdot 10^{-6} x - 0,004754$
x_o = 80 sec. et a = 0,2423

- Tertiobutyl-5 thiazole

à 30° : $y = 13,7938 \cdot 10^{-6} x - 0,00609$
x_o = 442 sec.
a = 0,2499

à 50° : $y = 65,3729 \cdot 10^{-6} x - 0,000896$
x_o = 13,7 sec.
a = 0,2440

Base	t°	$k.10^6$	Précisions %	log k_{25}	$k_{25}.10^6$	E^*	logA	ΔH^*	ΔS^*
Thiazole	30°	21,95	1,8	-4,8467	14,2	15,5	6,50	14,9	-30,9
"	50°	106,69	1,3						
Méthyl-5	30°	42,48	1,4	-4,5605	27,5	15,6	6,88	15,0	-29,1
	50°	211,14	2,1						
Ethyl-5	30°	46,41	2,3	-4,5216	30,2	15,6	6,89	15,0	-29,1
"	50°	229,79	2,5						
Isopropyl-5	30°	52,23	2,1	-4,4660	34,2	15,2	6,69	14,6	-30,0
"	50°	249,32	2,4						
Tertiobutyl-5	30°	55,17	3,6	-4,4442	36,0	15,4	6,83	14,8	-29,4
"	50°	267,91	1,5						

- Les constantes de vitesse k sont exprimées en $mole^{-1}$ sec^{-1}
  E^* et ΔH^* en kilocalorie, ΔS^* en calorie $d°^{-1}$
- L'erreur sur E^* est calculée par la formule : $\Delta E_{30-50} = \frac{R.\ T_{30}.T_{50}}{T_{50}-T_{30}} \quad \left(\Sigma \frac{\Delta k}{k} \right)$
- L'erreur sur ΔH^* est la même que sur E^*

INTERPRETATION DES RESULTATS

Du point de vue électronique, l'effet sur l'azote d'un groupe alkyle placé en position 5 du cycle thiazolique doit être comparable à celui obtenu dans les alkyl-3 pyridines. Dans les deux cas, l'effet est simple et devrait se réduire à l'effet inductif alors qu'en position 4 s'ajoute l'effet stérique et qu'en position 2 on a les trois effets : inductif, stérique, et d'hyperconjugaison.

Substituant	Alkyl - 5 thiazole		Alkyl - 3 pyridine	
	pK_a	$k_{25} \cdot 10^6$	pK_a	$k_{25} \cdot 10^6$
H	2,76	14,2	5,17	343
Méthyl	3,27	27,5	5,68	712
Ethyl	3,36	30,2	5,70	761
i-Propyl	3,37	34,2	5,72	810
t-Butyl	3,37	36,0	5,82	950

Lorsqu'on passe de l'hétérocycle non substitué au dérivé méthylé, l'effet est identique dans les deux cas : augmentation de 0,5 unité pH pour le pK_a et constante de vitesse de quaternisation doublée. Ensuite on observe une variation beaucoup plus faible dans la série méthyl ; éthyl ; isopropyl ; tertiobutyl.

On peut vérifier l'application de l'équation de TAFT (67), dérivée de l'équation de HAMMETT :

$$\log \frac{k}{k_{Me}} = \rho^* \cdot \sigma^* \quad (\sigma^* = 0 \text{ pour R = Me})$$

ρ^* dépendant de la réaction.

σ^* fonction uniquement de l'effet inductif du substituant.

Substituant	σ^*	$\log \frac{k}{k_o}$ 5 - thiazoles	3 - pyridines
H	0,49	-0,286	-0,317
Méthyl	0,00	0	0
Ethyl	-0,10	0,039	0,029
i-Propyl	-0,19	0,095	0,056
t-Butyl-	-0,30	0,117	0,126

Dans les deux cas, l'équation de TAFT s'applique suffisamment bien, montrant la similitude de réactivité de l'azote des alkyl-5 thiazoles et des alkyl-3 pyridines. (Fig.N°19)

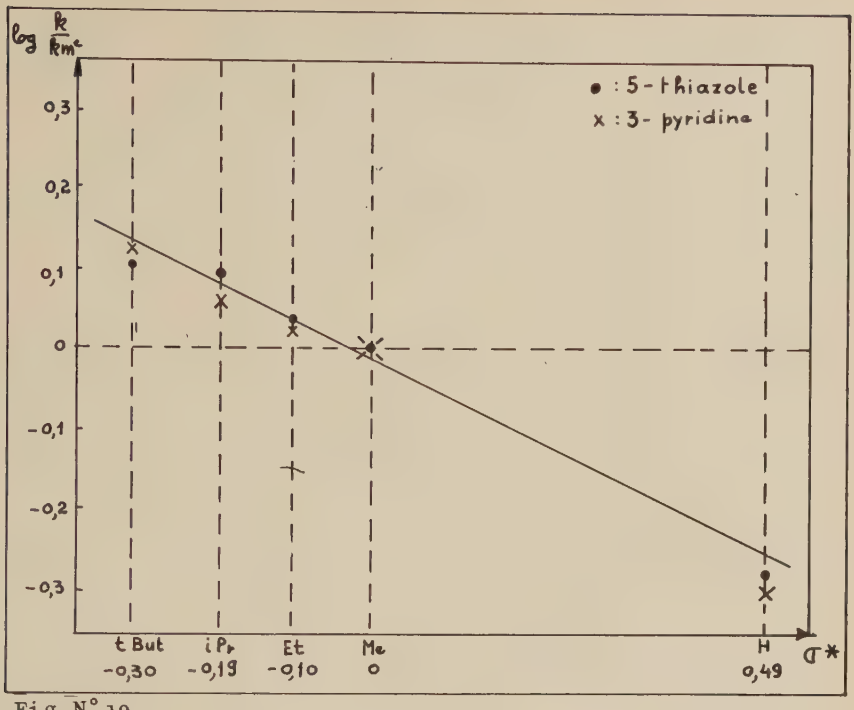


Fig. N° 19

La constante polaire ρ^* de la réaction de quaternisation par l'iodure de méthyle a, dans les deux séries, la valeur pratiquement uniforme de : $\rho^* = -0,5$. Le signe de cette constante ρ^* correspond bien à celui d'une réaction dans laquelle le base hétérocyclique joue le rôle de réactif nucléophile. La faible valeur numérique indique en outre l'importance relativement modeste de l'influence électronique des substituants alkyles en position 5 du cycle, sur la réactivité de l'atome d'azote.

Quant aux valeurs de E^*, ΔH^*, ΔS^*, nous remarquerons qu'elles sont pratiquement constantes dans la série des alkyl-5 thiazoles. Les variations ne dépassent pas les limites d'erreur, et c'est pourquoi nous avons raisonné sur les constantes de vitesse elles-mêmes.

CONCLUSION

Au cours de ce travail, nous avons effectué la synthèse de quatre alkyl-5 thiazoles et de 13 dialkyl-2,5 thiazoles, synthèse qui s'est trouvée être subordonnée à la mise au point d'une technique de préparation des aldéhydes α bromés et d'une nouvelle synthèse du diméthyl-3,3 butanal.

Nous avons trouvé une première limitation à la méthode de synthèse directe des alkyl-thiazoles, à savoir l'influence de l'encombrement stérique des radicaux placés en position 5 du cycle. Dans cette synthèse nous avons mis en évidence l'influence de la température et surtout de l'acidité du milieu, ce qui devrait permettre de nouveaux progrès et ouvrir une voie vers l'étude du mécanisme de cyclisation.

En ce qui concerne les mesures des constantes de vitesse de la réaction de MENSCHUTKIN, nous avons pu montrer une fois de plus, du point de vue de la réactivité de l'azote, la parenté des cycles pyridiniques et thiazoliques.

Avant de clore ce travail, je tiens à remercier la Société Péchiney qui en a permis l'exécution.

LISTE DESCRIPTIVE DES PRODUITS NOUVEAUX

Thiazole	Eb°/100 mm Hg	F° du picrate	n_D^{25}	d_4^{25}
Me-5 Et-2	106,2	124	1,5048	1,0247
Me-5 i.Pr-2	114,9	110	1,4961	0,9946
Me-5 t.Bu-2	120,0	122	1,4900	0,9723
Et-5 Me-2	99,7	150	1,5043	1,0239
Et-5 Et-2	123,0	104	1,5002	1,0011
Et-5 i.Pr-2	131,0	112	1,4948	0,9791
Et-5 t.Bu-2	135,8	124	1,4900	0,9629
i.Pr-5	109,5	127	1,5062	1,0340
i.Pr-5 Me-2	118,9	139	1,4966	0,9958
i.Pr-5 Et-2	134,0	97	1,4948	0,9808
i.Pr-5 i.Pr-2	141,5	129	1,4909	0,9642
i.Pr-5 t.Bu-2	145,4	123	1,4874	0,9496
t.Bu-5	117,0	132	1,4988	1,0046
t.Bu-5 Me-2	126,8	160	1,4904	0,9726

BIBLIOGRAPHIE

1 J.METZGER - Thèse Sciences. Nancy 1948.
2 J.METZGER et DISTELDORF - Diplôme. Université de la Sarre. 1952.
3 J.METZGER et KOETHER - Thèse. Université de la Sarre. 1953.
4 J.METZGER et AZZARO - Diplôme d'études supérieures. Marseille. 1954.
5 J.METZGER et BAILLY - Thèse Ing.Doct.Marseille.1954.
6 J.METZGER et BERAUD - Thèse Ing.Doct.Marseille 1957.
7 J.METZGER et ROUSSEL - Thèse Ing.Doct.Marseille 1958.
8 J.METZGER et DIDIER - Diplôme d'études supérieures. Marseille 1959.
9 J.METZGER et LENA - Thèse Ing.Doct. Marseille 1959.
10 J.METZGER et CARREGA - Thèse Sciences.Marseille 1959
11 J.METZGER et AUNE - Diplôme d'études supérieures.Marseille 1960.
12 N.MENSCHUTKIN - Z.Phys.Chem. *5*, 589, (1890)
13 H.C.BROWN et al.- J.amer.chem.Soc.*77*, 1715, (1955)
14 S.GABRIEL - Ber. *43*, 1283, (1910)
15 HANTZCH - Ann. Chem. *250*, 257, (1889)
16 K.GANAPATHI et A.VENKATAMAN - Proc.Indian Acad.Sci. *22A*, 362, 1945.
17 J.MC LEAN et G.D.MUIR - J.Chem.Soc.383, (1942)
18 KRATTIGER - Pull.Soc.chim. 222, (1953).
19 H.ERLENMEYER et P.SCHMIDT - Helv.chim.Acta *29*, 1957, (1946).
20 R.P.KURKJY et E.V.BROWN - J.amer.chem.Soc. *74*, 5778, (1952).
21 K.HUBACHER - Ann. Chem. *259*, 228, (1890).
22 H.ERLENMEYER et al.- Helv chim.Acta *31*, 1142, (1948).
23 R.N.HURD et G.DELAMATER - Chem.Rev. *61*, 45 (1961).
24 KINDLER - Ann. Chem. *431*, 187 (1923).
25 J.ROBERTS - Nuclear Magnetic Resonnance. Mc-Graw-Hill, 1959.
26 H.STENDE.- Ann. Chem. *261*, 22 (1891).
27 P.CHABRIER et S.H.RENARD - C.R.Acad.Sci. *226*, 582 (1948)

28 A.KIRRMANN - Bull.Soc.chim. *4*, 657 (1961)
29 A.H.WHITMORE et F.C.HOMEYER - J.amer.chem.Soc. *55*, 4557 (1933).
30 H.BRUNNER et E.FARMER - J.chem.Soc. 1044 (1937)
31 L.SCHMERLING - J.amer.chem.Soc. *68*, 1652 (1946)
32 E.TWITCHELL - J.amer.chem.Soc. *28*, 196 (1900)
33 E. et O.GRYSZKIEWICZ-TROCHIMOWSKI - Bull.Soc.chim. *18*, 269 (1951).
34 J.STRATING et H.J.BACKER - Rec.Trav.chim.Pays-Bas. *55*, 910 (1936).
35 V.GRIGNARD - C.R.Acad.Sci. *136*, 1260 (1903).
36 BIRCH - J.chem.Soc. 2722 (1949).
37 R.HFILMANN, G.DE GRANDMARIS et P.ARNAUD - Bull.Soc.chim. 972 (1951).
38 MOSCHER et COX - J.amer.chem.Soc. *72*, 3701 (1950)
39 A.H.HOMEYER, F.C.WHITMORE et V.H.WALLINGFORD - J.amer. chem.Soc. *55*, 4209. (1933).
40 N.FROSCHL et C.G.DANOFF - J.Prakt.Chem. *144*, 217 (1936)
41 LAPWORTH - J.chem.Soc. *85*, 30 (1904).
42 ZUCKER et HAMMETT - J.amer.chem.Soc. *61*, 2791 (1939)
43 LE SUEUR - J.chem.Soc. *87*, 1893, (1905).
44 TROZZOLO et LIEBER - Anal.Chem. *22*, 764 (1950).
45 NEF - Ann. Chem. *335*, 264 (1904).
46 A.FRANKE - Monatsh.Chem. *21*, 205 et 1128 (1900) Ann. chem. *351*, 423 (1907).
47 A.STEPANOV - Ber. *59*, 2533 (1926).
48 R.DWORZAK - Monatsh.Chem. *48*, 252 (1927).
49 A.KIRRMANN - Thèse Sciences, Paris 1927. Ann.Chim. *11*, 223 (1929).
50 P.Z.BEDOUKIAN - J.amer.chem.Soc. *66*, 1325 (1944).
51 YANOVSKAYA et TERENT'VEV Khur.Obschei.Khim. *22*, 1958 (1952)
52 J.J.RIEHL - C.R.Acad.Sci. *245*, 1321 (1957).
54 A.E.FAVORSKI - Chem.Zbl. *1*, 15 (1907)
55 J.D.BILLIMORIA et N.F.MAC LAGAN - J.chem.Soc. 3257 (1954).
57 A.TAURINS, J:G.E.FENYES et R.NORMAN JONES Canad.J. Chem. *35*, 423 (1957).
58 N.CHEINKER, V.V.KOUCHKIN et I.POSTOVSKII Zhur.Phys. Khim. *31*, 214 (1957).
59 H.M.RANDALL et al.- Infrared determination of organic structures D.Van Nostrand (1949)
60 F.EISENLOHR - Z.phys.Chem. *75*, 585 (1910).
61 L.SACONI, P.PAOLETTI et M.CIAMPOLINI J.amer.chem. Soc. *82*, 3828 (1960)
62 A.ALBERT, R.GOLDACRE et J.PHILLIPS J.chem.Soc.2240 (1948).

63 HERINGTON - Discuss.Faraday Soc. 9, 26 (1950).
64 M.CARREGA, D.L.NEALEY et J.METZGER J.Chim.Phys. 56, 820 (1959).
65 M.AZZARO - Thèse Sciences. Marseille (à paraitre)
66 R.B. FAHIM, E.A.MOELWYN-HUGUES - J.Chem.Soc.1035 (1956)
67 WEISSBERGER - Investigation of rates and mechanisms of reactions, Interscience, p.220 (1961).

PERMIS D'IMPRIMER : DÉCISION DU 5 OCTOBRE 1961